

THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PROvence

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES BARBE

DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

DOCTEUR ÈS-SPECIALITÉ

ÉTUDE DIÉLECTRIQUE DE LA CONFORMATION
MOLECULAIRE D'UNE SÉRIE
DE PHÉNOTHIAZINES-SUBSTITUÉES
ET DE COMPOSÉS STRUCTURALEMENT APPARENTÉS

SOUTENUE LE

DÉCEMBRE 1974 DEVANT LA COMMISSION
D'EXAMEN

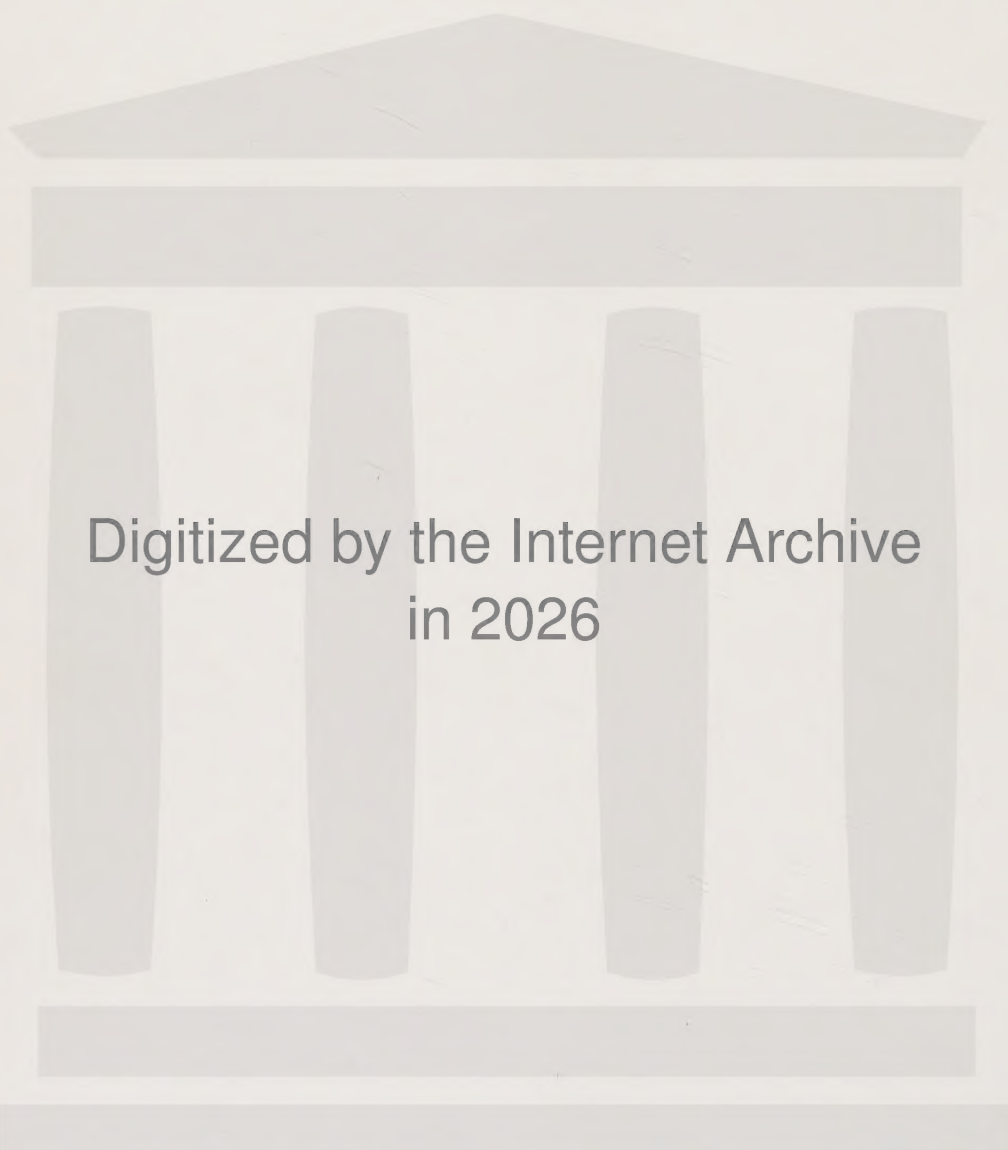
MESSIEURS LES PROFESSEURS

GEORGES CARPENI

PRÉSIDENT

MARCEL AZZARO
MAURICE GOMEL
JOZEF HURWIC
MARCEL MOURGUE

EXAMINATEURS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549012_0015

THÈSE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PROVENCE

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES BARBE

DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

DOCTEUR ÈS - SPÉCIALITÉ

ÉTUDE DIÉLECTRIQUE DE LA CONFORMATION
MOLECULAIRE D'UNE SÉRIE
DE PHÉNOTHIAZINES-SUBSTITUÉES
ET DE COMPOSÉS STRUCTURALEMENT APPARENTÉS

SOUTENUE LE DÉCEMBRE 1974 DEVANT LA COMMISSION
D'EXAMEN

MESSIEURS LES PROFESSEURS

GEORGES CARPENI

PRÉSIDENT

MARCEL AZZARO

MAURICE GOMEL

JOZEF HURWIC

MARCEL MOURGUE

EXAMINATEURS

THÈSE

Présentée à

L'UNIVERSITÉ DE PROVENCE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

JACQUES BARBE

Préparée au laboratoire

de chimie organique



ÉTUDE DIÉLECTRIQUE DE LA CONFORMATION
MOLECULAIRE D'UNE SÉRIE
DE PHÉNOLAZINES-SUBSTITUÉES
ET DE COMPOSÉS STRUCTURALEMENT APPARENTÉS

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

DOCTEUR

Président du jury

GEORGES CARPENTIER

Membres du jury

MARCEL AZARO

MARCEL

JOSEF GOMEL

MARCEL

JOSEF HURWIC

JOSEF

MARCEL MOURGUE

MARCEL

Président du jury

UNIVERSITÉ DE PROVENCE

PERSONNEL ENSEIGNANT

(U.E.R. Scientifiques)

Professeurs titulaires

MM. BIZOUARD Michel	Physique
BLANCHARD André	Mathématiques générales
Mme BLANCHARD Christiane	Mathématiques
MM. BODIOU Georges	Mathématiques appliquées
BODOT Aubert	Chimie
BONNEAU Marcel	Mathématiques
CADILHAC Michel	Physique
CARPENI Georges	Chimie
CASAL Pierre	Mécanique rationnelle et appliquée
Mlle CLARION Claire	Mécanique des Fluides
MM. DESNUELLE Pierre	Chimie biologique
DOUCET Yves	Physique
FAVRE Alexandre	Mécanique de l'atmosphère et météorologie
FEHRENBACH Charles	Astronomie
FOURES Léonce	Mathématiques
FRAISSE Roland	Mathématiques
Mme FURNESTIN Marie-Louise	Biologie animale
MM. GIRARDIE Adrien	Zoologie
GOUVERNET Claude	Géologie appliquée
HERVE Jacques	Electronique
HUGON Maurice	Psycho-physiologie
JULG André	Chimie théorique
LAFFITTE Marc	Chimie
MALE Damien	Physique
MANDELBR OJT Jacques	Physique.

MM. MARCHIS-MOUREN Guy	Chimie biologique
MERIGOUX Roger	Physique industrielle
NAUDET Maurice	Chimie des corps gras
NEGRE Robert	Biologie végétale
SIMON Claude	Physiologie animale
SOURIAU Jean-Marie	Méthodes mathématiques de la physique
Mme TAXY Suzanne	Géologie historique
MM. VALENSI Jacques	Mécanique expérimentale des fluides
VISCONTI Antoine	Physique théorique

Professeurs sans chaire

MM. BOREL Fernand	Techniques mathématiques de la physique
BOUDET Roger	Mathématiques
Mle CATZIGRAS France	Géologie historique
Mle CHANDEBOIS Rosine	Biologie animale
M. COMBET Serge	Chimie
Mme DELACHE Solange	Mathématiques
MM. FEUGEAS Claude	Chimie
FOUGEREAU Michel	Biochimie
GILLET André	Mathématiques
GUENOCHE Henri	Mathématiques appliquées
GUERMEUR Robert	Physique
HALBWACHS Francis	Physique
HENNEQUIN Jacques	Electronique
MANUCEAU Jérôme	Mathématiques
MERDY Henri	Physique
Mle PICHENOT Mathilde	Biologie végétale
M. SARDA Louis	Biochimie
Mme SIRUGUE Madeleine	Physique
M. TACHOIRE Henri	Chimie

Maîtres de conférences

MM. BELAICH Jean-Pierre	Microbiologie
BENARROCHE Marcel	Physique
BENLIAN David	Chimie de coordination
CASALOT André	Chimie

MM. CRESP Jean	Biologie animale
DELAAGE Michel	Biochimie
Mle DETRAZ Jacqueline	Mathématiques
MM. FARDOUX Gérard	Mathématiques
LAVAGNE André	Biologie végétale
MARTINET Bernard	Mathématiques
MOULINS Maurice	Biologie végétale
PUJOL Louis	Chimie
PUJOL Rémy	Psycho-physiologie
SOUBLIN Jean-Pierre	Mathématiques
STREIFF Roland	Chimie

Chargés d'enseignement

M. DELEUIL Roger	Physique.
------------------	-----------



Que Monsieur le Professeur G. CARPENI veuille bien trouver ici, pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury, l'expression de toute notre respectueuse gratitude.

Nous remercions aussi très profondément Monsieur le Professeur J. HURWIC qui ne nous a jamais mesuré ni son temps ni ses conseils.

Nous remercions également Messieurs les professeurs M. AZZARO et M. GOMEL qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.

Quant à Monsieur le Professeur M. MOURGUE, qu'il agrée aujourd'hui toute la reconnaissance de son élève pour l'aide dont il l'a toujours favorisé.

Nous ne voudrions oublier, enfin, dans nos remerciements ni Monsieur A. BLANC pour sa collaboration, ni Madame R. BELLE qui, avec une grande compétence et une amabilité toujours souriante, a réalisé, dans des conditions difficiles, la dactylographie de ce travail.

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers:

*A la mémoire de mon père,
A celle de mon beau-père et
A celle de mon filleul Joe-Paul HOGGAN,*

*A ma mère et à ma tante,
A ma femme et à nos enfants,
A ma belle-mère.*

1. INTRODUCTION

"Corpora non agunt nisi fixata"

Ce qui était hier hasardeux est aujourd'hui classique et l'on peut, par conséquent, sans réserve aucune considérer les effets biologiques comme la conséquence d'interactions moléculaires entre une drogue donnée et un récepteur dont la structure est complémentaire de celle de la drogue.

Il va sans dire que la géométrie d'une molécule est alors un paramètre fondamental parmi ceux qui permettent d'expliquer mais aussi de prévoir une quelconque activité pharmacologique.

Nombreuses sont les techniques expérimentales qui nous conduisent à cette connaissance. On aimerait citer en tête la radiocristallographie si les résultats qu'elle fournissait n'étaient si limités dans le domaine biologique. D'aucuns pouvant juger hérétique une telle attitude nous la justifierons par un exemple, d'ailleurs pas tellement éloigné de notre présent propos : alors que les études cristallographiques définissent, tout naturellement, est-il besoin de le préciser, une seule conformation pour la molécule d'histamine (1,2), les investigations quantochimiques, par exemple, en laissent supposer deux(3) ce

qui est, il convient de le souligner, beaucoup plus proche de la réalité pharmacologique qui distingue deux récepteurs (4-7) de localisation anatomique différente.

Dans de telles conditions et compte tenu, en outre, que les drogues agissent dans une biophase liquide, il nous a semblé préférable de nous adresser, pour avoir une vue plus complète du phénomène, à des techniques qui permettent d'appréhender les structures en milieu liquide. Parmi ces techniques nous pensons qu'il faut réserver, en raison de sa rapidité, de sa fiabilité et surtout de sa simplicité, une place de choix à la méthode dite des moments dipolaires, méthode qui consiste à mesurer le moment électrique expérimental d'une molécule puis à le comparer aux moments calculés pour différentes conformations supposées. Nous avons appliqué cette méthode à l'un des problèmes les plus préoccupant de la thérapeutique : l'origine de la polyvalence d'action des drogues phénothiaziniques et apparentées car, ainsi que nous le laissons déjà entendre (8): "il est plus que probable que la spécificité dans l'action dépend pour une grande part de la géométrie spatiale de ces molécules".

Aujourd'hui nous allons présenter les résultats de ces recherches structurales en distinguant trois parties principales dans notre exposé : l'une consacrée aux phénothiazines-substituées, l'autre à une série pharmacologiquement et chimiquement proche, les éthers du diarylcarbinol, la dernière, enfin, étant réservée à la discussion et aux conclusions que l'on peut tirer de ces différentes études.



2. LES PHÉNOTHIAZINES SUBSTITUÉES

2.1. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ.

Si l'on connaît depuis fort longtemps la dibenzoparathiazine ou phénothiazine, puisqu'en 1883 Berthsen (9) la préparait pour tenter d'élucider la structure du bleu de méthylène, cette molécule, en réalité, n'est véritablement entrée dans la célébrité qu'il y a environ trente ans et encore n'est-ce que par le biais de ses dérivés 2,10 substitués. Ceux-ci répondent à la formule générale rapportée sur la figure 1 suivante :

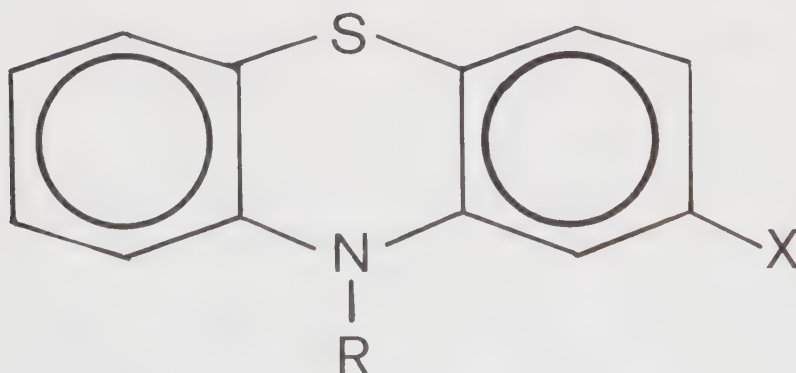


Fig.1 : Formule générale des phénothiazines-2,10 substituées.

C'est, en effet, vers 1946 que sont signalées pour la première fois les remarquables propriétés antihistaminiques de la [diméthylamino-2' propyl]-10 phénothiazine (10-15). Peu de temps après, plusieurs travaux mettent en évidence l'action de certains dérivés phénothiaziniques sur le système nerveux tant central que périphérique (16-20).

Dès lors, cette série chimique va s'inscrire comme l'une des plus fécondes parmi celles constituant notre arsenal thérapeutique. De multiples actions biologiques lui sont imputables (21,22): il suffit de rappeler les propriétés sympatholytiques, parasympatholytiques, histaminolytiques, anesthésiques locales de ces drogues, sans oublier qu'elles interfèrent avec de nombreux processus enzymatiques ni, bien évidemment et nous dirons même surtout, passer sous silence leurs puissantes propriétés neuroplégiques (23-25) qui en font, pour les Anglo-saxons, des tranquillisants majeurs (26).

Pour ce qui est d'ailleurs de cette dernière activité, elle a été considérée pendant longtemps comme inhérente aux seuls trois points précis de la molécule que sont l'atome de soufre en position 5 et les substituants en position 2 et 10.

Qu'en est-il à l'heure actuelle ?

Voyons tout d'abord l'atome de soufre. En fait, si sa bivalence paraît indispensable car son oxydation diminue l'activité pharmacologique (27-30), on doit, néanmoins, remarquer que sa présence n'en est pas, pour autant, impérative (31,32). C'est ce qui ressort de certains faits expérimentaux tel, par exemple, l'activité neuroleptique légère certes, mais cependant réelle, des dérivés de la phénoxazine (33,34). On pourrait ajouter que si la présence du soufre n'est pas primordiale, il en est de même pour l'azote intracyclique (30) car, sinon, comment justifier des propriétés que manifestent les dérivés du thioxanthène (35-38) ?

Il semble donc que l'activité neuroleptique soit indifférente à la structure atomique du noyau, ce qui n'est pas sans surprendre si l'on se souvient que les électrons de l'atome d'azote en position 10 sont responsables du pouvoir électron donneur (32,39-41) maintes fois invoqué pour expliquer cette propriété (42-68)!

En ce qui concerne la substitution en position 2, sa nécessité est, elle aussi, discutée. Certains (63,69-74), contrairement à d'autres (31,75), est-il besoin de le préciser, la jugent rigoureusement indispensable mais tous s'accordent pour dire que son existence influe considérablement sur l'activité (27-29,36,76-78).

Quant à la substitution en position 10, il apparaît que, malgré quelques exceptions (79), l'activité maximum correspond à une chaîne tricarbonée en ligne (27,28,35,73,74,80-87). Cependant la longueur n'est pas, tant s'en faut, le seul facteur modifiant l'intensité de la réponse biologique. Il faut toujours se souvenir de l'extrême influence qu'ont aussi bien les ramifications du squelette hydrogénocarboné (27,28,30,35,82,85,87-92) que les substitutions de la fonction amine extracyclique (28,93-95).

La disparité de ces résultats ne permettant plus d'en rester au stade ponctuel que nous invoquions en commençant ce récapitulatif, on se devait donc de le dépasser en proposant des mécanismes d'action à la fois plus généraux et plus homogènes.

C'est ainsi, qu'en raison des analogies existant entre d'une part les phénothiazines-substituées et d'autre part la dopamine, de nombreux auteurs veulent voir dans le blocage des récepteurs des catécholamines l'origine de l'activité neuroleptique (37,74,96-110).

A dire vrai, beaucoup, en fait, considèrent cet acte comme secondaire dans le mécanisme de l'action psycholeptique, l'étape primaire étant alors l'activité des drogues phénothiaziniques sur les membranes biologiques (111-124) et, plus précisément, sur la pompe à Ca^{2+} (125-127). On peut

remarquer qu'une telle activité, qui se traduit et par une altération de l'organisation de la membrane et par un changement dans sa perméabilité consécutif aux activités de surface (128-136) ou plutôt d'interface (137), sous-entend, nécessairement, l'intervention de la drogue dans des processus enzymatiques. A voir ainsi les choses, les recherches qui ont eu pour but d'élucider les modifications enzymatiques apportées par les phénothiazines (30,36,95,125,138-173) prennent un relief tout à fait nouveau.

Cependant, si l'on admet que les perturbations enzymatiques puissent expliquer les propriétés insecticides (174), il faut bien avouer que leurs corrélations avec l'activité neurodépressive ont été et sont encore fortement controversées (30,73,85,110,175,176). D'ailleurs, relier cette même activité à la seule action stabilisante sur les biomembranes est, elle même, très aléatoire si l'on songe que l'une des hypothèses globales les plus récentes qui fassent appel à un pareil mécanisme, nous voulons parler des travaux de Brody (177,178) qui mettent en exergue l'existence de radicaux libres *in vivo* (179) et leur influence sur le système $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, ne paraît pas en rigoureux accord avec les résultats de Levy, Tozer, Tuck et Loveland (180).

On peut, néanmoins, soit dit entre parenthèses, distinguer ces activités apparemment peu spécifiques qui visent à modifier la perméabilité de la membrane, d'une interaction possible, sinon probable, bien qu'encore jamais démontrée, avec un récepteur qui serait une protéine membranaire.

Ces faits rappelés, n'oublions pas que l'activité neuroleptique n'est pas la seule activité des phénothiazines que l'on ait discuté dans le cadre des relations structure-activité.

Ainsi on a pensé que les propriétés parasympatholytiques, déjà relevées avec le pouvoir antitussif des phénothiazines pipéridinées (181), découlaient de la similitude existant entre la séquence méthonium $(\text{CH}_3)_3 - \text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{N}^+ - (\text{CH}_3)_3$ et la chaîne N-alkylamine (181). On doit, à ce propos,

noter que l'analogie est renforcée si l'on admet un caractère légèrement aromatique pour l'hétérocycle central (183-187) caractère dont nous avons nous-mêmes (188) confirmé la réalité dans une précédente étude infra-rouge.

Toujours pour ce qui est de ces propriétés parasympholytiques, précisons que certains auteurs sont allés, pour les expliquer, jusqu'à détailler dans les phénouthiazines-substituées des squelettes nicotiniques et muscariniques !

De son côté, l'activité antiadrénergique (189) serait liée à la structure aminoalcool à laquelle nous faisons allusion plus haut et qui n'est pas très éloignée de celle de l'adrénaline dont, on le sait, dérivent, par diverses modifications moléculaires, les adrénolytiques (190).

On a pu, d'ailleurs, dans cet esprit (191) et en utilisant un découpage voisin de celui préconisé par Bianchi (192) mettre en évidence la variation des propriétés tant adrénolytiques que cholinolytiques en fonction des altérations apportées au squelette moléculaire initial.

A ces actions lytiques certains relient les propriétés antihistaminiques arguant, pour cela, les grandes analogies structurales existant entre les sympatho-, parasymphatho- et histaminolytiques (193) voire antisérotonines (194).

Il faut encore ajouter à cette énumération l'activité anesthésique locale car on prétend que toutes ces propriétés dépendent essentiellement d'une fonction amine ionisable située à la distance de quelques atomes de carbone d'un dipôle permanent ou induit, lui-même contigu à un système aromatique. Dans le cas précis des phénouthiazines, le dipôle est induit par les cycles portés par l'atome d'azote en position 10, cycles qui jouent un rôle attracteur d'électrons (195, 196). Cependant si l'ensemble de la séquence ainsi décrite paraît gouverner les propriétés adrénolytiques ou cholinolytiques, c'est, dit-on, plus précisément le groupement éthylaminoalkyl qui serait responsable de l'activité antihistaminique (81, 89, 193, 197-199) alors que la fonction amine ionisable serait la cause de l'activité anesthésique locale

(200) avec comme conséquence immédiate une basse spécificité (201,202) pour cette propriété et ce à l'opposé des autres (74,203-210).

Nous ne voudrions pas terminer cette revue rapide sans mentionner l'activité anthelminthique encore que cette propriété dépende plus particulièrement du noyau car on la relève surtout chez les phénothiazines non 10-substituées (211,212). On a effectivement montré que cette activité était proportionnelle à la concentration en une forme semi-quinonique (148,213-216), souvent appelée radical phénothiazinium (217), qui ne semble pas très sensible à la N-substitution.

Que dire d'un tel bilan ?

Si on ne recule pas devant la concision, même quand elle est un peu excessive, on répondra : beaucoup de travail, beaucoup de résultats, mais aucune vision d'ensemble véritablement et totalement satisfaisante. Comment, en effet, admettre que des propriétés aussi peu spécifiques que les perturbations enzymatiques (162,218), le pouvoir donneur d'électrons (219-222), certaines propriétés physiques (73,84,110,121,123,134,223-225) voire encore un squelette polyvalent soient à l'origine des multiples activités d'intensité variable caractérisant les phénothiazines substituées ?

Par conséquent, au jour d'aujourd'hui, et malgré toutes les recherches que nous avons évoquées, deux questions restent posées :

- 1) pourquoi des molécules de constitution si proches possèdent-elles tant de propriétés différentes et
- 2) pourquoi la répartition de ces propriétés n'est-elle pas sensiblement uniforme compte tenu, bien sûr, de l'homogénéité structurale de ces drogues ?

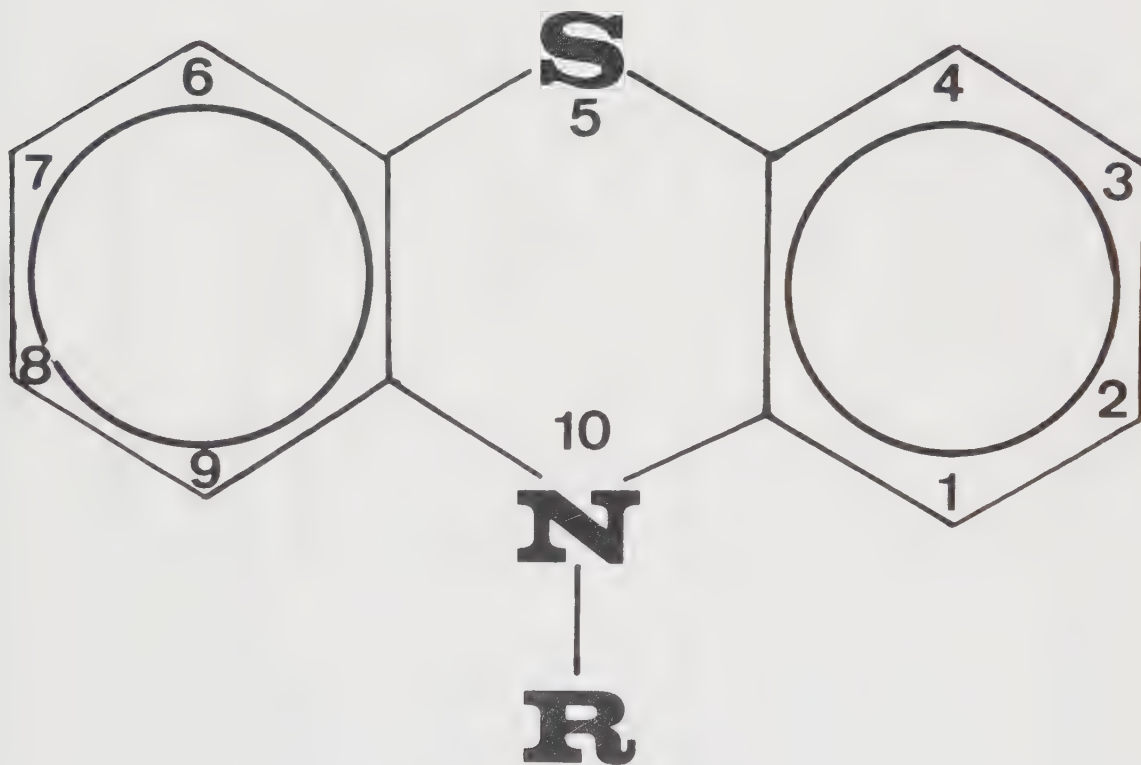
Il faut bien avouer que poser ces questions c'est, en principe, vouloir y répondre.

2.2. COMPOSÉS ÉTUDIÉS.

2.2.1. ORIGINE ET NOMENCLATURE.

Pour nos différentes recherches nous avons utilisé treize composés qui nous ont été gracieusement offerts par la Société des Usines Rhône-Poulenc, les laboratoires Spécia, Théraplix et Génévrier que nous remercions très vivement.

Tous ces composés possèdent en commun la formule de base suivante numérotée selon la nomenclature internationale (226,227) :



Dans cette formule, R représente une chaîne alkylamine dont la numérotation s'exprime conventionnellement de la manière suivante : N(10)-C(1')-C(2') ... C(n')-N'.

On trouvera dans le tableau I la liste des phénothiazines-substituées que nous avons étudiées.

TABLEAU I

NOM DEPOSE	NUMERO	NOM COMMUN	FORME CHIMIQUE	NOM CHIMIQUE
LISERGAN	3015 R.P.	Fénéthazine	Chlorhydrate	(Diméthylamino-2' éthyl)-10 phénothiazine
VEROPHEN	3276 R.P.	Promazine	Chlorhydrate	(Diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine
PHENERGAN	3277 R.P.	Prométhazine	Chlorhydrate	(Diméthylamino-2' propyl)-10 phénothiazine
	3300 R.P.		Chlorhydrate	(Diméthylamino-3' diméthyl-2,2' propyl)-10 phénothiazine
LISPAMOL	3828 R.P.	Aminopromazine	Fumarate	(Bis diméthylamino-2',3' propyl)-10 phénothiazine
LARGACTIL	4560 R.P.	Chlorpromazine	Chlorhydrate	Chloro-2 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine
NEURIPLEGE	4909 R.P.	Chlorproéthazine	Chlorhydrate	Chloro-2 (diéthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine
	4914 R.P.		Chlorhydrate	Chloro-4 (diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine
THERALENE	6549 R.P.	Alimémazine	Tartrate	(Diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine
DOXERGAN	6847 R.P.	Oxomémazine	Chlorhydrate	Dioxo-5,5 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine
NOZINAN	7044 R.P.	Lévomépromazine	Tartrate	Méthoxy-2 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine L
	7185 R.P.		Tartrate	Méthoxy-2 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine D
TERCIAN	7204 R.P.	Cyamépromazine	Tartrate	Cyano-2 (diméthylamino-3' méthyl-2' propyl)-10 phénothiazine

2.2.2. PRÉPARATION DES BASES.

Pour ce faire, on dissout environ 5 g de sel dans environ 125 cm³ d'eau bidistillée éventuellement tiédie selon la solubilité du composé étudié. On filtre la solution. On la traite par environ 10 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium 10 N. Dans une ampoule à décanter, on épuise la suspension par environ 200 cm³ d'éther éthylique R.P. que l'on introduit, à cet effet, par prises fractionnées de 50 à 60 cm³. On recueille la phase étherée et on la lave à l'eau bidistillée. Il convient de réaliser, dans la pratique, au moins trois lavages avec environ 50 cm³ d'eau chacun pour que l'on puisse constater la neutralité des eaux effluentes. On soumet alors la phase étherée lavée à l'évaporation sous vide. On purifie ultérieurement par cristallisations successives ou, si le produit précédemment obtenu n'est pas cristallisable, par évaporations successives de solutions benzéniques. On conserve les bases, ainsi préparées, sous vide et à l'abri de la lumière pour en éviter toute altération.

2.2.3. VÉRIFICATION DE LA PURETÉ DES BASES.

Cette manipulation a pour but de vérifier l'absence de toute trace de sel dans la phénothiazine-base. Dans ce but nous avons réalisé une étude chromatographique et électrophorétique comparée des formes sel et base de chaque composé.

2.2.3.1. Chromatographie.

Cette technique consiste en une séparation par migration différentielle des constituants d'un échantillon. Cette migration, réalisée sur un support poreux, est due au mouvement d'un solvant. Nous avons retenu la technique sur couche mince (228) qui associe avantageusement les séparations par absorption et partage.

2.2.3.1.1. Appareillage et méthodologie.

Sur des plaques de verre (20 x 20 cm) soigneusement lavées et dégraissées, on étale, à l'aide d'un applicateur

Desaga, une suspension de gel de silice (Kieselgel G, Merck) préparée à raison de 25 g de poudre pour 60 cm³ d'eau permu-
tée. L'épaisseur de la couche est de 0,25 mm. Après une acti-
vation de 30 mn à 110°C, afin d'éliminer une éventuelle humi-
dité dans la chromatoplaque, on dépose sur le support un vo-
lume de solution correspondant à environ 10 microgrammes du
produit étudié. On provoque, ensuite, la migration ascenden-
te d'un solvant dans une cuve de verre colmatée à l'aide d'u-
ne pâte Rhodorsil pendant toute la durée de l'opération. Pour
obtenir des résultats aussi reproductibles que possible on
opère à l'obscurité, à température constante et en atmosphère
maintenue saturée en vapeurs de solvant par un revêtement
des parois de la cuve à l'aide de papier filtre imbibé du
dit solvant.

Lorsque le front de migration est parvenu à environ
1 cm du bord de la plaque, on recueille celle-ci et on la
sèche sous courant d'air.

On révèle enfin les constituants de l'échantillon à
l'aide d'un révélateur spécifique.

2.2.3.1.2. Révélateurs et solvants.

Nous avons choisi comme révélateur le réactif de
Marquis de formule :

H ₂ SO ₄ à 25% dans de l'eau distillée	50 cm ³
HCHO	1 cm ³

Ici, par suite d'une oxydation du noyau dibenzopara-
thiazine (229,230), les phénothiazines apparaissent d'une
couleur variant du rose au rouge lie de vin.

Pour ce qui concerne les solvants, outre des mélanges
binaires (231-235), on trouve dans la littérature des compo-
sitions ternaires voire quaternaires (236-244) pour tenter
de séparer les phénothiazines. Nous avons, quant à nous,
utilisé les systèmes énumérés dans le tableau II.

Tableau II

Solvant A: Méthanol 50	Solvant D: Benzène 50
Acétone 49	Dioxanne-1,4.. 40
Ammoniaque .. 1	Diéthylamine.. 10
Solvant B: Benzène 31	Solvant E: Benzène 31
Ether de	Ether de
pétrole ... 34	pétrole 34
Acétone 34	Ethanol 34
Ammoniaque .. 1	Ammoniaque ... 1
Solvant C: Chloroforme.. 50	Solvant F: Benzène 80
Dioxanne-1,4. 40	Dioxanne-1,4.. 15
Diéthylamine. 10	Diéthylamine.. 5

2.2.3.1.3. Résultats expérimentaux.

Ils sont rassemblés dans le tableau III qui mentionne les distances parcourues par l'échantillon rapportées aux distances parcourues par le solvant pendant le même temps.

Ces rapports de distances, appelés r_f , sont caractéristiques d'un composé donné.

Tableau III						
compose	$R_f(\pm 0,02)$					
SOLVANTS	A	B	C	D	E	F
Alimémazine	0,60	0,48	0,72	0,76	0,94	0,73
Aminopromazine	0,36	0,20	0,68	0,66	0,85	0,59
Chlorproéthazine	0,60	0,39	0,73	0,79	0,92	0,72
Chlorpromazine	0,65	0,77	0,86	0,83	0,94	0,93
Cyamépromazine	0,57	0,35	0,62	0,70	0,91	0,61
Fénéthazine	0,53	0,28	0,65	0,63	0,88	0,54
Lévomépromazine	0,72	0,90	0,85	0,79	0,89	0,94
7185 R.P.	0,64	0,50	0,71	0,79	0,92	0,72
Oxomémazine	0,65	0,70	0,83	0,68	0,77	0,76
Promazine	0,35	0,22	0,66	0,63	0,79	0,52
Prométhazine	0,67	0,70	0,86	0,72	0,90	0,86
3300 R.P.	0,77	0,76	0,74	0,83	0,97	0,79
4914 R.P.	0,31	0,23	0,64	0,59	0,78	0,51

Comme plusieurs auteurs (245-247) l'ont déjà signalé, il se confirme, à la lecture de ces résultats, que la chromatographie sur couches minces est, avant tout, une technique de routine. Non seulement elle ne permet pas de séparer rapidement et avec certitude les constituants d'un mélange complexe de phénothiazines mais, surtout, chose essentielle ici, elle s'avère incapable de distinguer une base du sel correspondant.

2.2.3.2. Electrophorèse.

On sépare, par cette technique, des molécules ionisées. Pour ce faire, on utilise leur migration différentielle sous l'influence d'un champ électrique. Le champ est créé en établissant une différence de potentiel aux extrémités d'un support inerte rendu conducteur par imprégnation d'un électrolyte. La séparation des ions est basée sur leur différence de mobilité. Il est donc important de maintenir constants, au cours des expériences, les facteurs suscepti-

bles d'influencer la mobilité tel le pH(248), la température (249) ou la force ionique du tampon (250,251). De plus, on doit maintenir constante la tension aux bornes du générateur car elle conditionne les vitesses de migration par le champ électrique créé.

2.2.3.2.1. Appareillage et méthodologie.

On a utilisé un générateur basse tension Paris-Labo. Le solvant est celui préconisé par Werum, Gordon et Thornburg (252). On le réalise en ajoutant à 26 g de N-acétylmorpholine purum Fluka, 20 cm³ d'une solution 0,1 N d'acide acétique R.P.. On porte ce mélange à 100 cm³ avec de l'eau permutée. On prélève 2 cm³ de la nouvelle solution, on y ajoute 7,5 cm³ de Formamide Prolabo et on dilue le tout à 100 cm³ avec de l'eau permutée. On a ainsi un tampon de pH = 8.

La méthode, pour sa part, s'inspire de celle décrite par Mellinger et Keeler (253) : on dépose l'échantillon sur une bande de papier Whatmann 3MM et on applique une tension de 500 V pendant 1 h 45 mn. On révèle le dépôt en pulvérisant le réactif de Marquis déjà décrit précédemment.

2.2.3.2.2. Résultats expérimentaux.

Ils démontrent que l'électrophorèse non seulement n'amène aucun progrès au regard de la chromatographie pour ce qui est de la caractérisation des dérivés phénothiaziniques, mais qu'elle ne permet pas non plus, tout comme d'ailleurs la chromatographie, une séparation effective de la base et du sel correspondant.

2.2.3.3. Description d'une méthode permettant l'identification d'un sel en présence de la base correspondante.

Nous savons que les bases et les sels diffèrent par bien des points dont, en particulier, la solubilité, la masse moléculaire et la charge électrique en solution. Cette dernière propriété permet de retenir l'électrophorèse comme technique fondamentale dans la séparation qui nous préoccupe. Il reste, dès lors, à trouver un support qui exalte

l'une ou l'autre des différences signalées. On choisit, à cet effet, un polyoside réticulé d'origine bactérienne : les perles de Séphadex G 10. Ce type particulier de dextran a été retenu car il permet la résolution d'un échantillon en ses différents constituants lorsque ceux-ci ont une masse moléculaire inférieure à 700.

On provoque le gonflement d'une prise d'essai d'environ 10 g de poudre dans 20 g de tampon phosphate Sörensen de pH = 7. Le gel est ensuite étalé sur des plaques de verre selon la technique de Johansson et Rymo (254,255). Sur le support, ainsi préparé, on pratique une électrophorèse caractérisée par une tension aux bornes du générateur égale à 400 V, un temps de migration de 2 h et un solvant de migration qui est le tampon phosphate utilisé pour la préparation du gel.

La figure 2, qui correspond à l'électrophorèse d'un dépôt simultané de chlorhydrate de prométhazine et de prométhazine-base, illustre les résultats observés dans les conditions opératoires décrites ci-dessus.

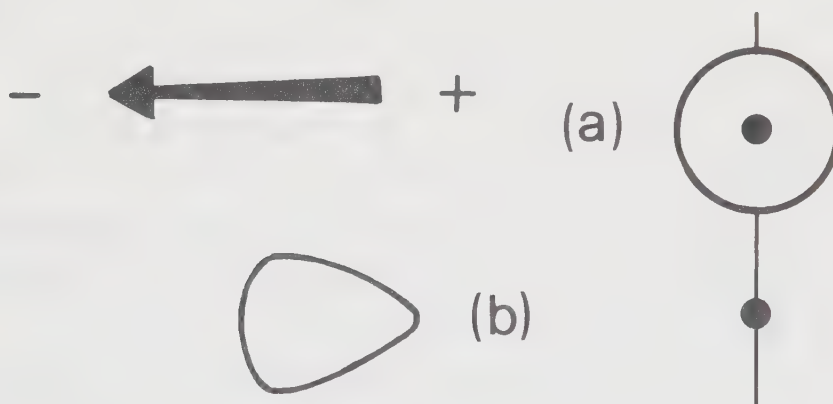


Fig. 2 : Electrophorégramme sur Séphadex G10 de prométhazine-base (a) et sel (b).

Cette technique, appliquée systématiquement à tous nos échantillons, nous a permis de vérifier dans chaque lot de phénothiazine-base l'absence du sel correspondant.

2.3. ÉTUDE DIÉLECTRIQUE

2.3.1. METHODOLOGIE ET APPAREILLAGE.

Pour déterminer le moment dipolaire expérimental de chaque composé étudié nous avons utilisé la méthode des solutions diluées en milieu apolaire.

Dans ce but, nous avons préparé différentes solutions benzéniques anhydres de fractions massiques connues et nous en avons mesuré les indices de réfraction n_D pour la raie D du sodium, la permittivité ϵ par rapport au vide et la masse volumique ρ .

Nous avons utilisé un réfractomètre O.P.L. à prismes interchangeable pour la mesure des indices de réfraction et différents pycnomètres pour la mesure de la masse volumique. Pour la mesure de la permittivité, c'est un dipolmètre W.T.W. DM 01 que nous avons employé.

Ce dernier appareil était équipé d'une cellule DFL 1 de capacité géométrique avoisinant 20 cm^3 que nous avons étalonné à l'aide de plusieurs solvants pour spectroscopie Merck. Les résultats de cet étalonnage sont réunis dans le tableau IV.

Tableau IV				
SOLVANTS	ϵ (25°)	REFERENCES	DEVIATIONS	
			Domaine D ₁	Domaine D ₂
Air	1,0006		287,4	-
n-Hexane	1,8854	(256)	2222,1	119,2
n-Heptane	1,9170	(257)	2297,6	196,3
Cyclohexane	2,0151	(258)	2520,3	419,0
Dioxanne-1,4	2,2090	(259)	2970,4	866,3
Tétrachlorure de Carbone	2,2868	(260)	2990,7	886,9
Tétrachlorure de Carbone-Eau	2,2303	(261)	2995,7	891,8
Benzène	2,2727	(262)	3088,3	984,9
Benzène-Eau	2,2858	(263)	3119,8	1016,2
Ether dibutylique	3,0476	(264)	-	2703,9

Nous avons ainsi obtenu une valeur moyenne de $4,466 \cdot 10^{-4}$ unité de permittivité par division de l'échelle de lecture. Ce résultat n'est pas sujet à des variations sensibles dans l'intervalle de température au sein duquel nous avons réalisé nos mesures.

Il convient de noter, d'ailleurs, que ces mesures ont été effectuées, les appareils maintenus par un bain thermostatique Haake EK 10 à différentes températures constantes définies à 0,05°C près. Nous avons ainsi, plus précisément opéré à 10°C, 25°C et à la température biologique, 37°C.

Nous avons successivement retenu comme méthodes de calcul celle décrite par Halverstadt et Kumler (265) et celle décrite par Guggenheim (266) et Smith(267).

Dans le premier cas, la polarisabilité totale molaire du soluté à dilution infinie P_2 s'obtient par la relation

$$P_2 = \left[\frac{3 a_\epsilon}{(\epsilon_1 + 2)^2 \varrho_1} + \left(\frac{1}{\varrho_1} + \beta \right) \frac{\epsilon_1 - 1}{\epsilon_1 + 2} \right] M_2$$

dans laquelle M est la masse moléculaire, a_ϵ est la pente de la droite donnant les variations de ϵ en fonction de la fraction massique, w_2 , du soluté, β est la pente de la droite donnant les variations de $1/\varrho$ en fonction de la même fraction massique, les autres termes ayant leur signification habituelle. On notera que les indices "2" concernent le soluté alors que les indices "1" concernent le solvant, les termes sans indice étant propres à la solution. On calcule alors le moment dipolaire, μ , d'un composé en introduisant ce terme dans la relation de Debye

$$\mu = 0,0128 \sqrt{(P_2 - R_{2D})T}$$

Dans le deuxième cas, le moment dipolaire μ d'un soluté se calcule directement à partir de l'expression

$$\mu^2 = \frac{27 kT}{4 \pi N} \frac{M_2}{\varrho_1 (\epsilon_1 + 2)^2} (a_\epsilon - a_n)$$

dans laquelle a_n est le coefficient angulaire de la droite donnant les variations de n^2 en fonction de la fraction massique du soluté, les autres termes ayant leur signification habituelle.

2.3.2. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

Ils sont rassemblés dans les tableaux qui suivent .
 Les températures (t) sont exprimées en degrés Celsius, les masses volumiques (ρ) en gramme par cm^3 , les polarisabilités molaires (P) et les réfractivités molaires (R) en cm^3 par mole et les moments dipolaires (μ) en debyes.

Le premier de ces tableaux ne comprend, pour sa part, que les données numériques relatives au benzène anhydre qui a été utilisé comme solvant.

Tableau des constantes physiques du benzène utilisées dans nos recherches

t	ϵ	n	ρ	R_D
10	2,2757	1,5067	0,8877	26,15
25	2,2727	1,4972	0,8753	26,10
37	2,2703	1,4898	0,8663	26,04

ALIMEMAZINE

M = 298,45

Domaine de w_2 : de 11 à $32 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_ϵ	a_n	μ
10	2,32	0,30	$2,27 \pm 0,03$
25	2,36	0,38	$2,32 \pm 0,06$
37	2,05	0,33	$2,24 \pm 0,04$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,232	207,66	95,49	$2,28 \pm 0,02$
25	- 0,295	207,63	95,24	$2,34 \pm 0,03$
37	- 0,258	195,78	93,84	$2,24 \pm 0,01$

AMINOPROMAZINE

$$M = 327,48$$

Domaine de w_2 : de 11 à $35 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_ϵ	a_n	μ
10	2,35	0,29	$2,40 \pm 0,02$
25	2,18	0,35	$2,34 \pm 0,03$
37	1,95	0,29	$2,29 \pm 0,03$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,265	226,45	104,00	$2,40 \pm 0,01$
25	- 0,265	219,61	111,72	$2,34 \pm 0,01$
37	- 0,246	209,72	108,94	$2,26 \pm 0,04$

CHLORPROETHAZINE

$$M = 346,92$$

Domaine de w_2 : de 11 à $31 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_ϵ	a_n	μ
10	1,99	0,25	$2,26 \pm 0,02$
25	1,86	0,37	$2,18 \pm 0,04$
37	1,74	0,29	$2,22 \pm 0,03$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,318	210,23	99,77	$2,26 \pm 0,02$
25	- 0,340	208,12	110,15	$2,19 \pm 0,03$
37	- 0,306	204,30	107,00	$2,22 \pm 0,02$

CHLORPROMAZINE

$$M = 318,86$$

Domaine de w_2 : de 11 à $66 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	2,09	0,31	$2,20 \pm 0,04$
25	2,05	0,31	$2,25 \pm 0,05$
37	1,84	0,24	$2,20 \pm 0,04$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{D2}	μ
10	- 0,249	206,65	101,93	$2,21 \pm 0,01$
25	- 0,294	203,39	104,43	$2,20 \pm 0,02$
37	- 0,238	194,86	92,98	$2,18 \pm 0,02$

CYAMEPROMAZINE

$$M = 323,45$$

Domaine de w_2 : de 9 à $32 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	5,71	0,33	$3,85 \pm 0,03$
25	5,37	0,41	$3,84 \pm 0,03$
37	5,05	0,29	$3,88 \pm 0,02$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,240	426,95	108,31	$3,85 \pm 0,01$
25	- 0,330	404,38	103,86	$3,83 \pm 0,01$
37	- 0,213	404,54	107,07	$3,89 \pm 0,03$

FENETHAZINE

$$M = 270,39$$

Domaine de w_2 : de 12 à $30 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	2,66	0,35	$2,31 \pm 0,05$
25	2,37	0,35	$2,24 \pm 0,04$
37	2,29	0,37	$2,25 \pm 0,07$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,234	204,98	90,55	$2,31 \pm 0,02$
25	- 0,239	193,10	90,41	$2,23 \pm 0,02$
37	- 0,334	183,59	85,01	$2,24 \pm 0,03$

LEVOMEPRMAZINE

$$M = 328,27$$

Domaine de w_2 : de 12 à $51 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	2,44	0,23	$2,49 \pm 0,04$
25	2,48	0,31	$2,56 \pm 0,06$
37	2,21	0,27	$2,49 \pm 0,02$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,186	219,84	84,75	$2,50 \pm 0,03$
25	- 0,256	244,49	110,77	$2,56 \pm 0,04$
37	- 0,267	231,69	110,78	$2,48 \pm 0,03$

7185 R.P.

$$M = 328,27$$

Domaine de w_2 : de 11 à $31 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	2,53	0,25	$2,53 \pm 0,02$
25	2,38	0,30	$2,51 \pm 0,03$
37	2,29	0,36	$2,48 \pm 0,04$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,180	245,09	108,13	$2,52 \pm 0,01$
25	- 0,259	233,10	102,30	$2,53 \pm 0,03$
37	- 0,215	236,75	112,72	$2,51 \pm 0,03$

OXOMEMAZINE

$$M = 330,45$$

Domaine de w_2 : de 12 à $31 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	13,50	0,24	$6,12 \pm 0,02$
25	12,60	0,30	$6,10 \pm 0,04$
37	11,43	0,25	$6,07 \pm 0,03$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,325	904,71	93,44	$6,14 \pm 0,04$
25	- 0,352	861,38	100,91	$6,10 \pm 0,03$
37	- 0,237	830,65	105,40	$6,07 \pm 0,03$

PROMAZINE

$$M = 284,43$$

Domaine de w_2 : de 14 à $26 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	2,61	0,21	$2,41 \pm 0,03$
25	2,38	0,34	$2,31 \pm 0,02$
37	2,19	0,41	$2,22 \pm 0,02$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,216	214,49	89,54	$2,41 \pm 0,01$
25	- 0,209	206,21	95,14	$2,33 \pm 0,03$
37	- 0,281	192,22	94,90	$2,23 \pm 0,03$

PROMETHAZINE

$$M = 284,24$$

Domaine de w_2 : de 11 à $25 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	1,99	0,31	$2,02 \pm 0,05$
25	1,94	0,32	$2,05 \pm 0,02$
37	1,80	0,33	$2,02 \pm 0,01$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,295	175,03	82,44	$2,07 \pm 0,04$
25	- 0,318	172,87	89,17	$2,02 \pm 0,02$
37	- 0,308	168,75	87,83	$2,03 \pm 0,02$

3300 R.P.

$$M = 312,48$$

Domaine de w_2 : de 11 à $25 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	1,99	0,23	$2,16 \pm 0,03$
25	1,76	0,24	$2,09 \pm 0,05$
37	1,72	0,34	$2,04 \pm 0,04$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,186	201,74	102,02	$2,15 \pm 0,01$
25	- 0,300	182,89	94,67	$2,08 \pm 0,03$
37	- 0,256	185,61	105,52	$2,03 \pm 0,01$

4914 R.P.

$$M = 318,86$$

Domaine de w_2 : de 11 à $30 \cdot 10^{-3}$

Méthode de Guggenheim et Smith :

t	a_e	a_n	μ
10	4,85	0,31	$3,51 \pm 0,02$
25	4,46	0,34	$3,47 \pm 0,02$
37	4,21	0,35	$3,47 \pm 0,04$

Méthode de Halverstadt et Kumler :

t	β	P_2	R_{2D}	μ
10	- 0,260	368,35	106,68	$3,49 \pm 0,03$
25	- 0,263	350,71	106,55	$3,46 \pm 0,02$
37	- 0,320	334,07	98,31	$3,46 \pm 0,03$

2.3.3. CONSTRUCTION VECTORIELLE.

2.3.3.1. Introduction.

Pour pouvoir déterminer la structure conformationnelle des drogues étudiées, nous avons pensé comparer leur moment dipolaire expérimental aux moments dipolaires calculés pour différentes conformations que nous avons volontairement choisi décalées, afin d'éliminer au plus les interactions stériques.

En conséquence nous avons retenu les conformations rapportées sur la figure 3 suivante

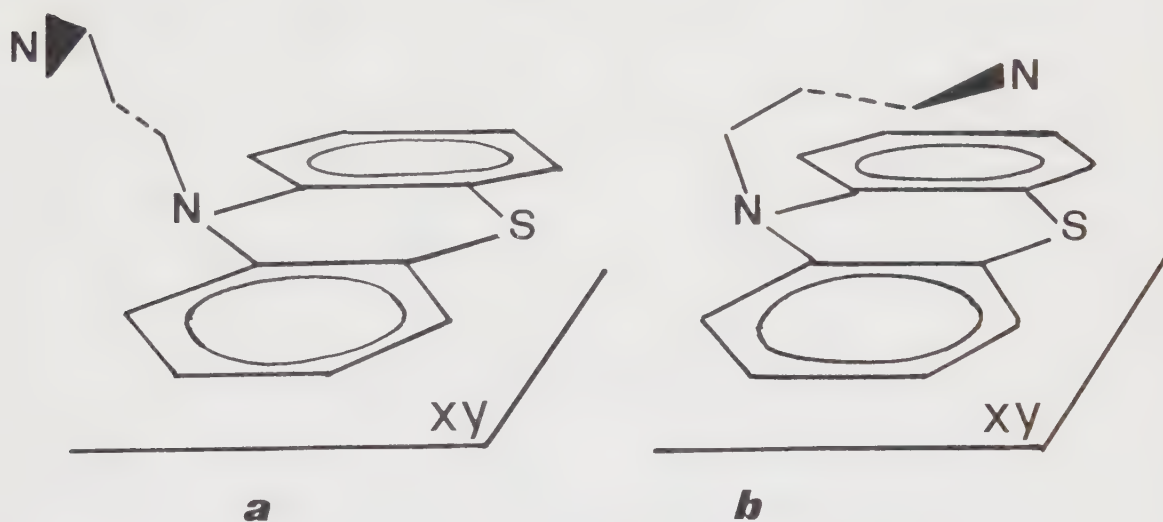


Fig.3

On les qualifie, selon la direction de la chaîne alkylamine dans l'espace, d'étalée, telle la conformation **a**, ou de repliée, telle la conformation **b**.

2.3.3.2. Principe du calcul.

Nous avons retenu comme méthode de calcul, celle basée sur l'additivité géométrique des moments partiels qui, bien que discutable sur le plan théorique (268), n'en rend pas

moins de remarquables services sur le plan pratique (269). Néanmoins, pour éviter autant que possible l'introduction d'erreurs difficilement chiffrables dues à une éventuelle mésomérie, nous avons préféré, autant que faire se pouvait, considérer le moment total d'une phénothiazine-2,10 substituée comme la somme vectorielle des moments propres aux différentes structures que l'on peut individualiser dans ces molécules ainsi que cela apparaît sur la figure 4.

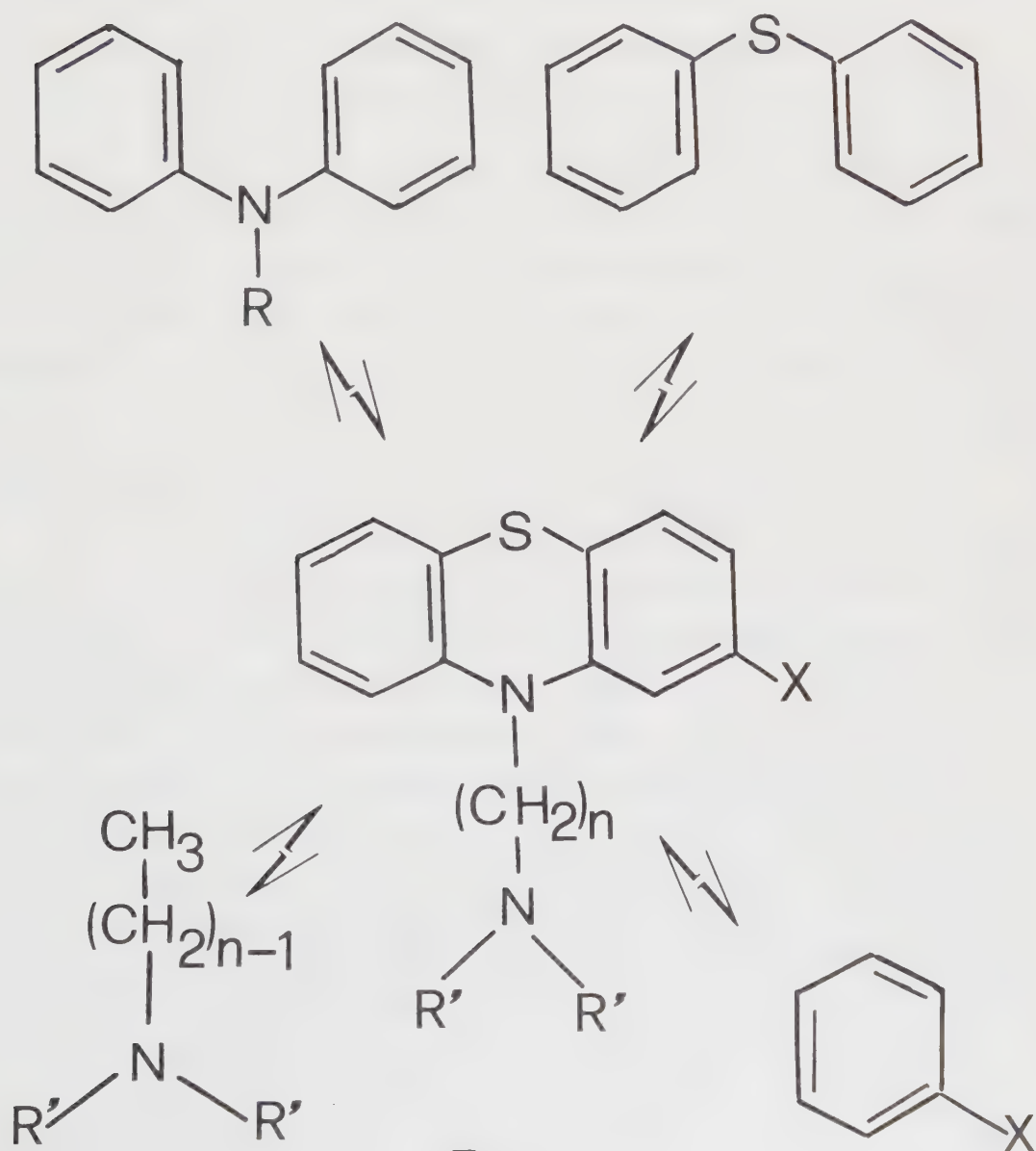


Fig. 4

2.3.3.3. Moments incrémentiels.

Il convient donc, tout d'abord, de connaître avec précision les incréments de chacun des groupes d'atomes concernés.

A partir des résultats expérimentaux (270-277), on admet un moment dipolaire de 1,50 D pour le diphénylsulfure, de 1,52 D pour le diphénylsulfure para-chloré (272,278,279), et de 4,14 D pour le diphénylsulfure para-cyané (280,281). On admet de même un moment dipolaire de 1,59 D pour le chlorobenzène (271-273,281-284), de 3,90 D pour le cyanobenzène (284,285), de 1,25 D pour le méthoxybenzène (273,282,286) et de 1,70 D pour la méthoxy-3 diphénylamine (287).

Pour ce qui est des différentes diphénylalkylamines, nous avons décomposé, dans un souci de pure commodité, le vecteur du moment total en deux vecteurs définissant l'un le groupe $(C_6H_5)_2N$ et l'autre le groupe R-N. Dans ces conditions sachant que le moment de la diphénylamine vaut 1,08 D (274,277,283), que l'angle $\widehat{CNC}$ y vaut 113° (274) et que les incréments des liaisons $C_{arom.}-N$ et $N-H$ ont pour valeurs respectives 0,80 D (288,289) et 1,30 D (283,288,290-292), on déduit, par une construction géométrique élémentaire (8) le moment électrique 0,90 D du groupe $(C_6H_5)_2N$.

En ce qui concerne le groupe R-N, sa valeur est déterminée concomitamment à celle des différents incréments trialkylamine. Ainsi connaissant le moment expérimental, 0,86 D, de la triméthylamine (288,293), ceux 1,46 et 1,38 D de la méthyl (293) et de l'éthylamine (294), celui 0,79 D, de la triéthylamine (288), ainsi que les paramètres angulaires et de liaisons de ces molécules et sachant, par ailleurs, qu'une liaison $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ contribue pour 0,07 D au moment total d'une molécule (295), résultat confirmé par la spectroscopie micro-onde (296), nous avons obtenu les valeurs rapportées dans le tableau V.

Tableau V	
Groupe d'atomes	Incréments en debyes
Ethyldiméthylamine	0,88
Isopropyldiméthylamine	0,91
n-propyldiméthylamine	0,92
n-propyldiéthylamine	0,74
Isobutyldiméthylamine	0,94
Tertiopentyldiéthylamine	0,97
C(éthyl)-N	0,77
C(isopropyl)-N	0,80
C(propyl)-N	0,83
C(isobutyl)-N	0,86
C(tertiopentyl)-N	0,89

Enfin, en ce qui concerne le cas particulier du groupement sulfone, on calcule son moment incrémentiel à partir des résultats expérimentaux obtenus avec le diphénylsulfure et la diphénylsulfone. Connaissant les paramètres angulaires et de liaisons de cette dernière molécule (297-299) et sachant, en outre, que son moment dipolaire expérimental vaut 4,98 D (274-276, 297, 299, 300), on déduit la valeur 3,26 D pour le groupement sulfone.

Ces valeurs incrémentielles ainsi déterminées, nous allons procéder à la construction géométrique des phénothiazines-2,10 substituées en considérant, dans un premier temps, une conformation étalée.

2.3.3.4. Etude de la conformation plane étalée décalée.

On appelle ainsi la conformation privilégiée dans laquelle le noyau dibenzoparathiazine est plan, la chaîne alkylamine étant étalée dans l'espace et les liaisons qui la composent étant décalées les unes vis à vis des autres.

Pour déterminer géométriquement une telle conformation il faut connaître et les angles que font entre elles les différentes liaisons et les angles que font entre elles leurs projections sur le plan xy contenant le noyau dibenzoparathiazine.

Avant toute chose, nous précisons que certaines simplifications sont applicables dans ces calculs, sans pour cela entraîner de variations sensibles dans les résultats numériques (301). C'est ainsi que nous poserons $\widehat{C'H} \simeq \widehat{C'C} \simeq \widehat{NC'} \simeq 110^\circ$ et $C'-C' \simeq C'-N$.

2.3.3.4.1. Calcul de l'angle γ_1 que fait la droite joignant C(1') à N(10) avec l'axe des x passant par S(5)N(10).

Pour calculer cet angle on ne considère que la portion diphénylalkylamine de la molécule telle que la figure 5 la représente

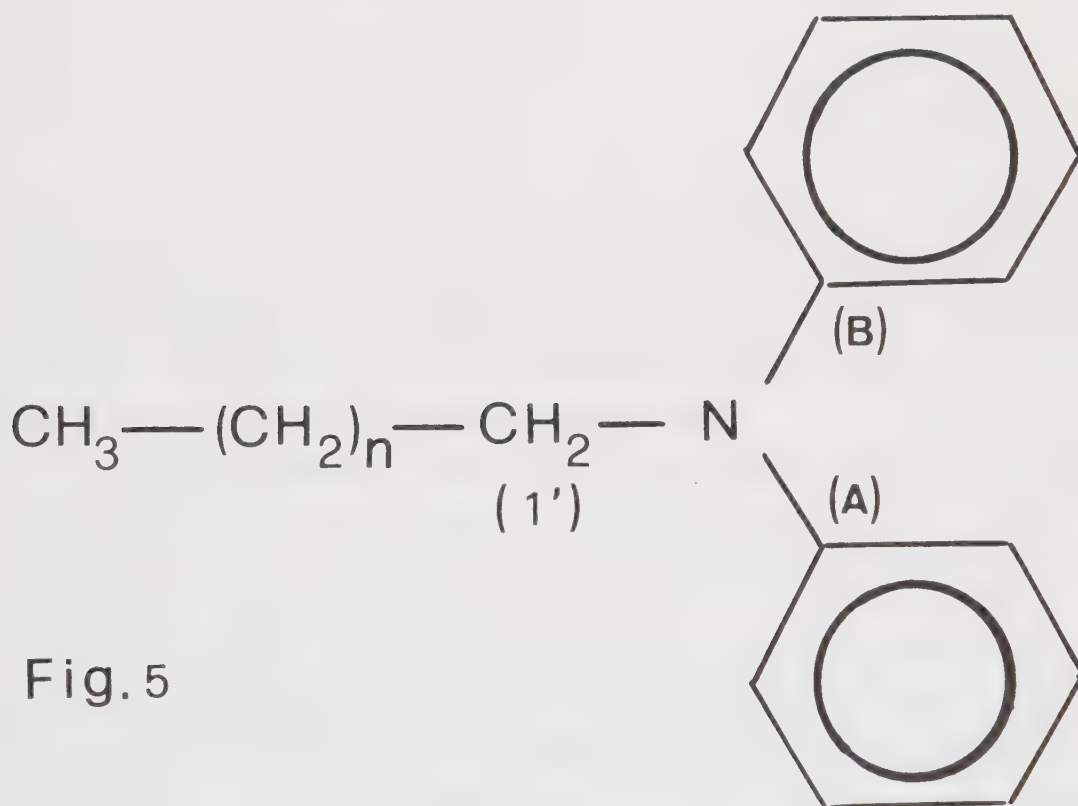


Fig.5

On a alors la construction géométrique rapportée sur la figure 6 dans laquelle $\delta_1 \simeq 116^\circ$ et $110^\circ < \delta_2 < 117^\circ$ soit $\delta_2 \simeq 113^\circ$ (185,302-305) et ce quelle que soit la molécule concernée.

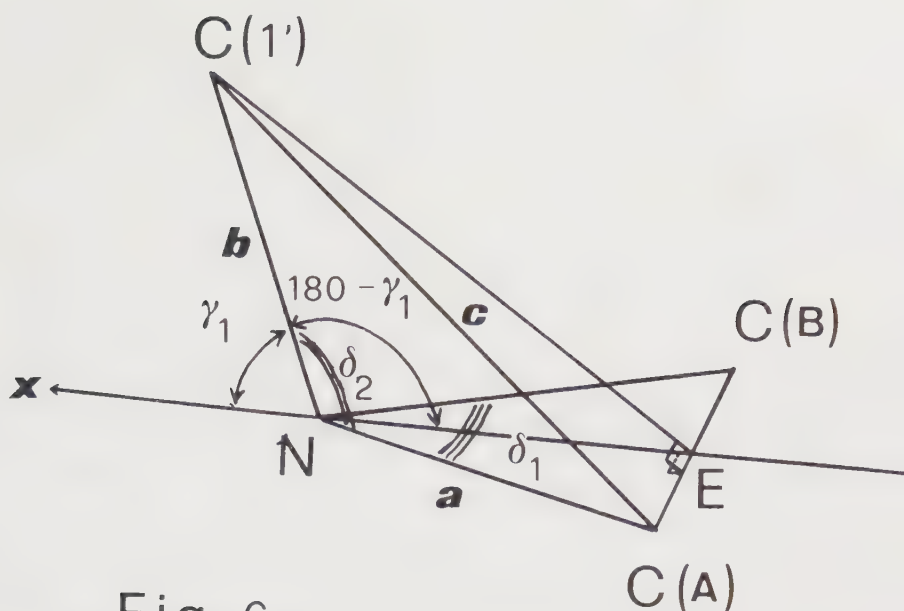


Fig. 6

Dans cette construction $C(A)$, $C(B)$ et $C(1')$ sont les points figuratifs des atomes de carbone, numérotés A, B et 1' sur la figure précédente, liés à l'atome d'azote dans la molécule étudiée et qui appartiennent respectivement aux noyaux aromatiques et à la chaîne alkyl.

Cela étant, on peut sur cette même figure 6 joindre $C(1')$ à $C(A)$ et $C(1')$ à E, projection de $C(A)$ sur l'axe des x passant par N dans le plan $N C(A) C(B)$ suivant la bissectrice de l'angle $\widehat{C(B)NC(A)}$.

Considérons, alors, le triangle $C(1') NC(A)$ dans lequel nous appelons a l'arête $NC(A)$, b l'arête $NC(1')$ et c l'arête $C(1')C(A)$. On peut remarquer que $a \simeq b$ mais nous n'utiliserons pas cette simplification dans notre raisonnement.

On écrit

$$c^2 = b^2 + a^2 - 2ab \cos \delta_2 \quad (1)$$

Considérons maintenant le triangle $NC(A)E$ dans lequel $\widehat{NEC(A)} = 90^\circ$ et $\widehat{C(A)NE} = \delta_1/2$.

On écrit

$$\begin{aligned} NE &= a \cos \delta_1/2 \text{ et} \\ C(A)E &= a \sin \delta_1/2 \end{aligned}$$

Considérons ensuite le triangle $C(1')C(A)E$ dans lequel $\widehat{C(1')EC(A)} = 90^\circ$

On écrit

$$[C(1')E]^2 = c^2 - a^2 \sin^2 \delta_1/2$$

Considérons enfin le triangle $C(1')NE$. On écrit

$$c^2 - a^2 \sin^2 \delta_1/2 = b^2 + a^2 \cos^2 \delta_1/2 - 2ba \cos \delta_1/2 \cos(180^\circ - \gamma_1)$$

soit

$$c^2 = b^2 + a^2 (\sin^2 \delta_1/2 + \cos^2 \delta_1/2) + 2ba \cos \delta_1/2 \cos \gamma_1$$

donc

$$c^2 = b^2 + a^2 + 2ba \cos \delta_1/2 \cos \gamma_1 \quad (2)$$

Si alors , nous comparons (1) et (2), nous obtenons :

$$b^2 + a^2 - 2ba \cos \delta_2 = b^2 + a^2 + 2ba \cos \delta_1/2 \cos \gamma_1$$

soit encore

$$- \cos \delta_2 = \cos \delta_1/2 \cos \gamma_1$$

c'est-à-dire

$$\cos \gamma_1 = \frac{\cos (180^\circ - \delta_2)}{\cos \delta_1/2}$$

2.3.3.4.2. Calcul de l'angle γ_2 que fait la droite joignant $C(1')$ à $C(2')$ avec le plan xy.

Traçons pour ce faire la figure 7, sur laquelle nous noterons que, en raison de l'identité, au degré près, des angles $\widehat{C(A)\hat{N}(10)C(1')}$ et $\widehat{C(B)\hat{N}(10)C(1')}$ (302), la direction de la droite joignant $N(10)$ à $C(1')$, ainsi d'ailleurs que celle de sa projection $N(10)-O$ sur le plan xy, sont considérées dans le plan xz, passant par $N(10)$ et $S(5)$.

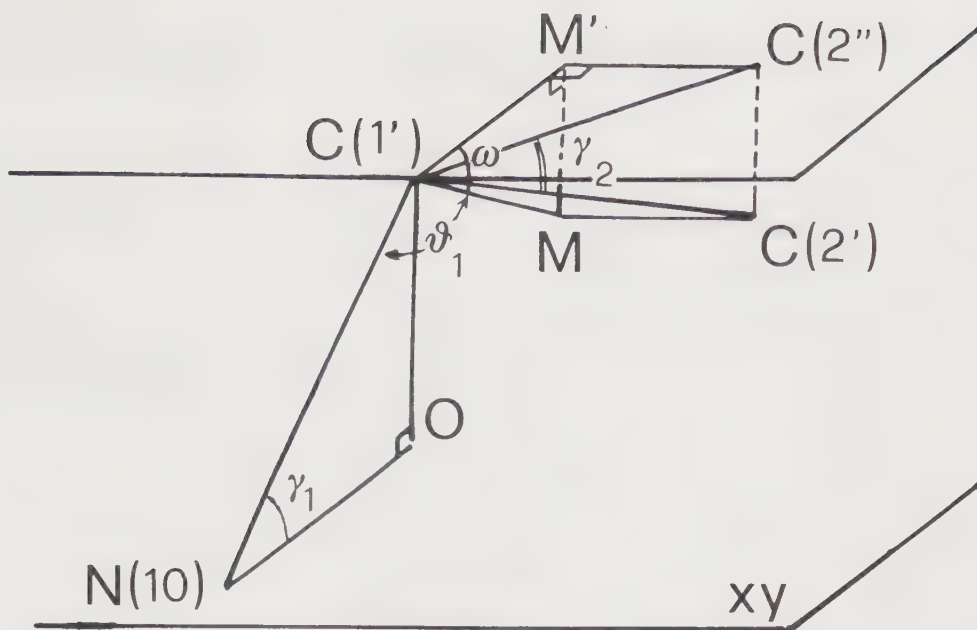


Fig. 7

Sur cette figure $C(1')-C(2'')$ représente la projection de la droite joignant $C(1')$ à $C(2')$ sur un plan xy passant par $C(1')$. De même, $C(1')-M$ et $C(1')-M'$ représentent respectivement les projections des longueurs $C(1')-C(2')$ et $C(1')-C(2'')$ sur un plan xz passant par $N(10), O$ et $C(1')$. On appelle γ_2 l'angle entre $C(1')-C(2')$ et sa projection $C(1')-C(2'')$, ω , l'angle entre $C(1')-M$ et sa projection $C(1')-M'$ sur le plan xy passant par $C(1')$ et enfin ϑ_1 , l'angle entre les droites joignant d'une part $N(10)$ à $C(1')$ et d'autre part $C(1')$ à M .

2.3.3.4.2.1.

Soit à calculer ϑ_1 . On montre sur la figure précédente que

$$\cos (180^\circ - \vartheta_1) = \frac{\cos [180^\circ - C(2') \widehat{C(1')} N(10)]}{\cos C(1') \widehat{C(2')} M} \quad (3')$$

En effet, il apparaît sur la figure 8 suivante, dans laquelle le segment $C(1')-P$ représente la projection du segment $C(1')-M$ sur la droite passant par $N(10)$ et $C(1')$, que l'angle $\widehat{MC(1')P} = 180^\circ - \vartheta_1$.

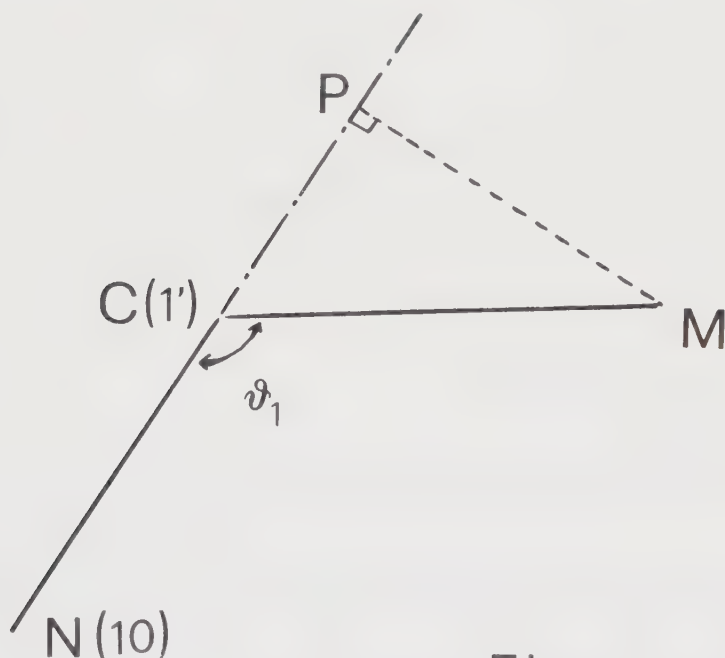


Fig. 8

On écrit alors $C(1')P = C(1')M \cos (180^\circ - \vartheta_1)$, relation dans laquelle il faut déterminer $C(1')P$ et $C(1')M$.

On voit que $C(1')M = C(1')C(2') \cos [C(1') \widehat{C(2')} M]$.

Quant à $C(1')P$, il nous est donné par la construction rapportée sur la figure 9.

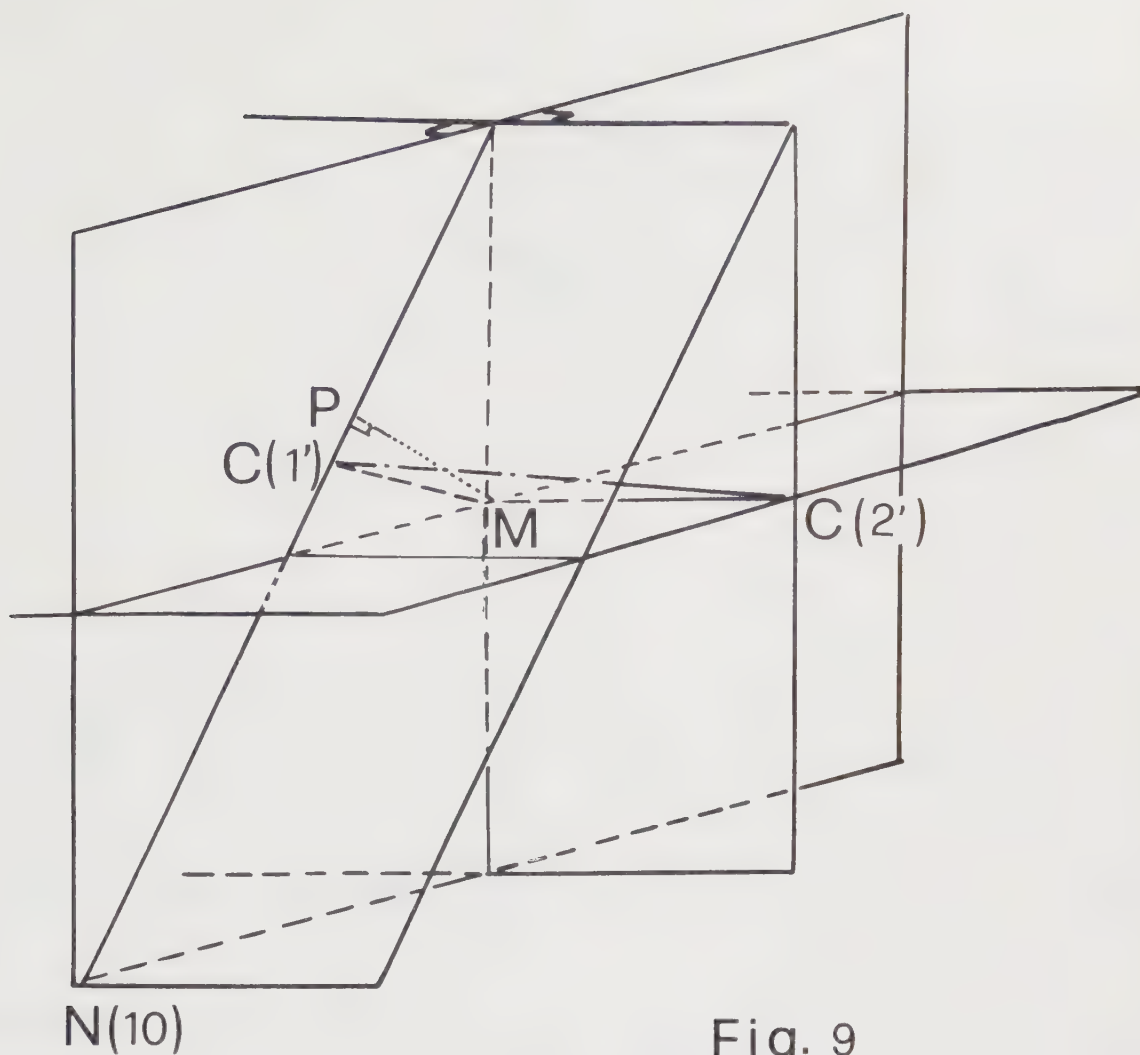


Fig. 9

On écrit $C(1')P = C(1')C(2')\cos [180^\circ - \widehat{C(2')C(1')N(10)}]$.

D'où

$$C(1')C(2')\cos[180^\circ - \widehat{C(2')C(1')N(10)}] = C(1')C(2')\cos [\widehat{C(1')C(2')M}]\cos (180^\circ - \vartheta_1)$$

Ce qui, après simplification, donne bien la relation (3) précédente.

2.3.3.4.2.2.

Soit ensuite à calculer ω . On montre sur la figure 10 que

$$\omega = (90^\circ + \chi) - \vartheta_1$$

$$\text{avec } \chi = 180^\circ - (90^\circ + \gamma_1)$$

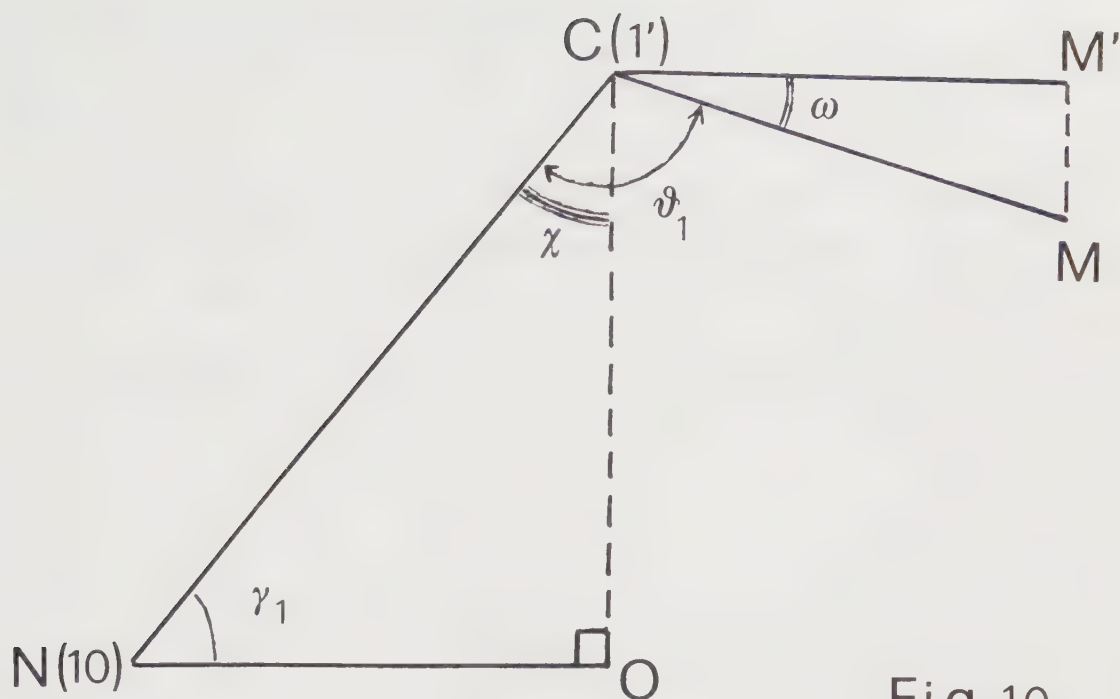


Fig. 10

c'est à dire $\omega = 180^\circ - (\vartheta_1 + \gamma_1)$

2.3.3.4.2.3.

Nous pouvons alors calculer γ_2 . Pour ce faire, sur la figure 7, nous considérons le segment $C(1')-C(2'')$.

On écrit $C(1')C(2'') = C(1')C(2'')\cos \gamma_2$.

Or, par construction, nous avons

$$[C(1')C(2'')]^2 = [C(1')M']^2 + [C(2'')M']^2$$

avec

$$C(1')M' = C(1')M \cos \omega = C(1')C(2') \cos [C(2')\widehat{C(1')}M] \cos \omega$$

et

$$C(2'')M' = C(2')M = C(1')C(2') \sin [C(2')\widehat{C(1')}M]$$

ce qui, après remplacement des termes par leurs équivalents, conduit à l'expression :

$$\cos \gamma_2^2 = \cos^2 [C(2')\widehat{C(1')}M] \cos^2 \omega + \sin^2 [C(2')\widehat{C(1')}M]$$

2.3.3.4.3. Calcul de l'angle $N(10)\hat{O}C(2'')$.

Il s'agit là de l'angle entre les projections $N(10)-O$ et $O-C(2'')$ sur le plan xy des segments $N(10)-C(1')$ et $C(1')-C(2')$.

Sur la figure 11 suivante considérons le triangle $N(10)C(1')C(2')$. A son sujet on peut écrire

$$[N(10)C(2')]^2 = [N(10)C(1')]^2 + [C(1')C(2')]^2 + 2N(10)C(1') C(1')C(2') \cdot \cos[180^\circ - N(10)\hat{C}(1')C(2')]]$$

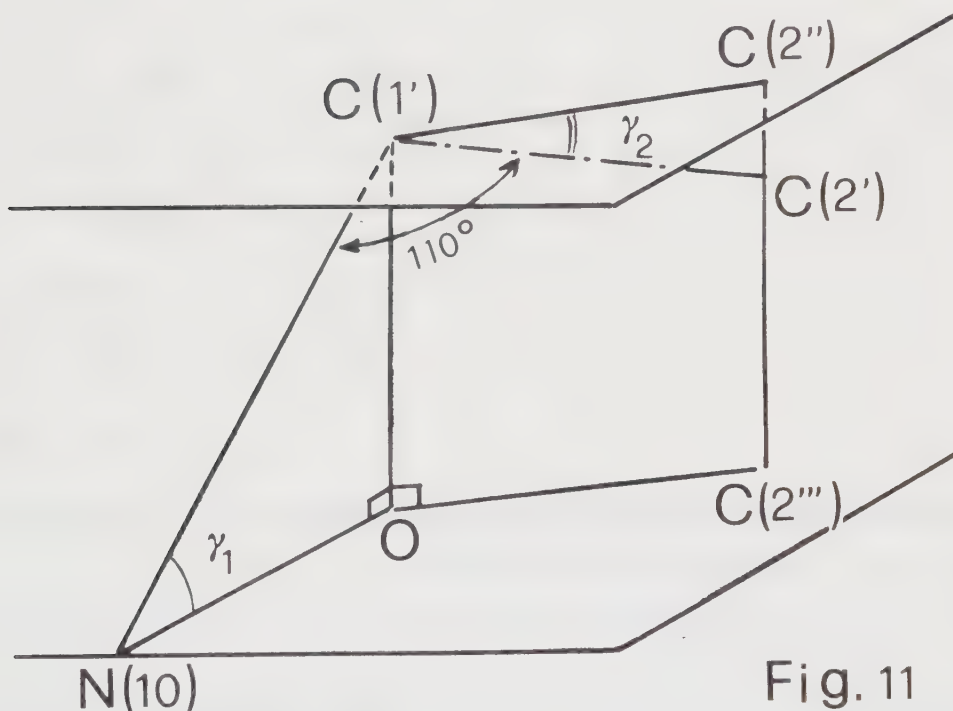


Fig. 11

Par ailleurs on peut voir que

$$C(2')C(2'') = C(1')C(2') \sin \gamma_2$$

Si nous projettons $C(2')$ dans un plan xy passant par $N(10)$ et O nous obtenons le point $C(2''')$ et nous pouvons alors écrire

$$C(2'')C(2''') = C(1')O = N(10)C(1') \sin \gamma_1$$

ce qui donne

$$C(2')C(2''') = N(10)C(1') \sin \gamma_1 - C(1')C(2') \sin \gamma_2$$

On écrit, dans ces conditions, que dans le triangle $N(10)C(2')C(2'')$, rectangle en $C(2')\widehat{C}(2'')N(10)$, existe la relation

$$[N(10)C(2'')]^2 = [N(10)C(2')]^2 - [C(2')C(2'')]^2$$

soit

$$\begin{aligned} [N(10)C(2'')]^2 &= [N(10)C(1')]^2 + [C(1')C(2')]^2 + \\ &2 N(10)C(1').C(1')C(2') \cos [180^\circ - N(10)\widehat{C}(1')C(2')] - \\ &[N(10)C(1')]^2 \sin^2 \gamma_1 - [C(1')C(2')]^2 \sin^2 \gamma_2 + \\ &2 N(10)C(1')C(1')C(2') \sin \gamma_1 \sin \gamma_2 \end{aligned}$$

Or, dans le triangle $N(10)OC(2'')$, on a la relation

$$\begin{aligned} [N(10)C(2'')]^2 &= [N(10)O]^2 + [OC(2'')]^2 - \\ &2 N(10)O.C(2'')O \cos [N(10)\widehat{OC}(2'')] \end{aligned}$$

De ces résultats on peut tirer, après simplification :

$$\begin{aligned} 2N(10)O.C(2'')O \cos [180^\circ - N(10)\widehat{OC}(2'')] &= 2N(10)C(1').C(1') \\ C(2') \cos [180^\circ - N(10)\widehat{C}(1')C(2')] &+ 2N(10)C(1'). \\ C(1')C(2') \sin \gamma_1 \sin \gamma_2 \end{aligned}$$

ce qui, compte tenu des égalités

$$N(10)O = N(10) C(1') \cos \gamma_1 \text{ et}$$

$$C(2'')O = C(1')C(2'') = C(1')C(2') \cos \gamma_2$$

peut donc s'écrire :

$\cos [180^\circ - N(10)\widehat{OC}(2'')] = \frac{\cos [180^\circ - N(10)\widehat{C}(1')C(2')] + \sin \gamma_1 \sin \gamma_2}{\cos \gamma_1 \cos \gamma_2}$
--

2.3.3.4.4. Etude de la droite joignant C(2') à C(3'); calcul de l'angle γ_3 .

Pour calculer l'angle γ_3 que font entre elles le segment $C(2')-C(3')$ et sa projection $C(2')-C(3'')$ dans un plan xy on trace la figure 12.

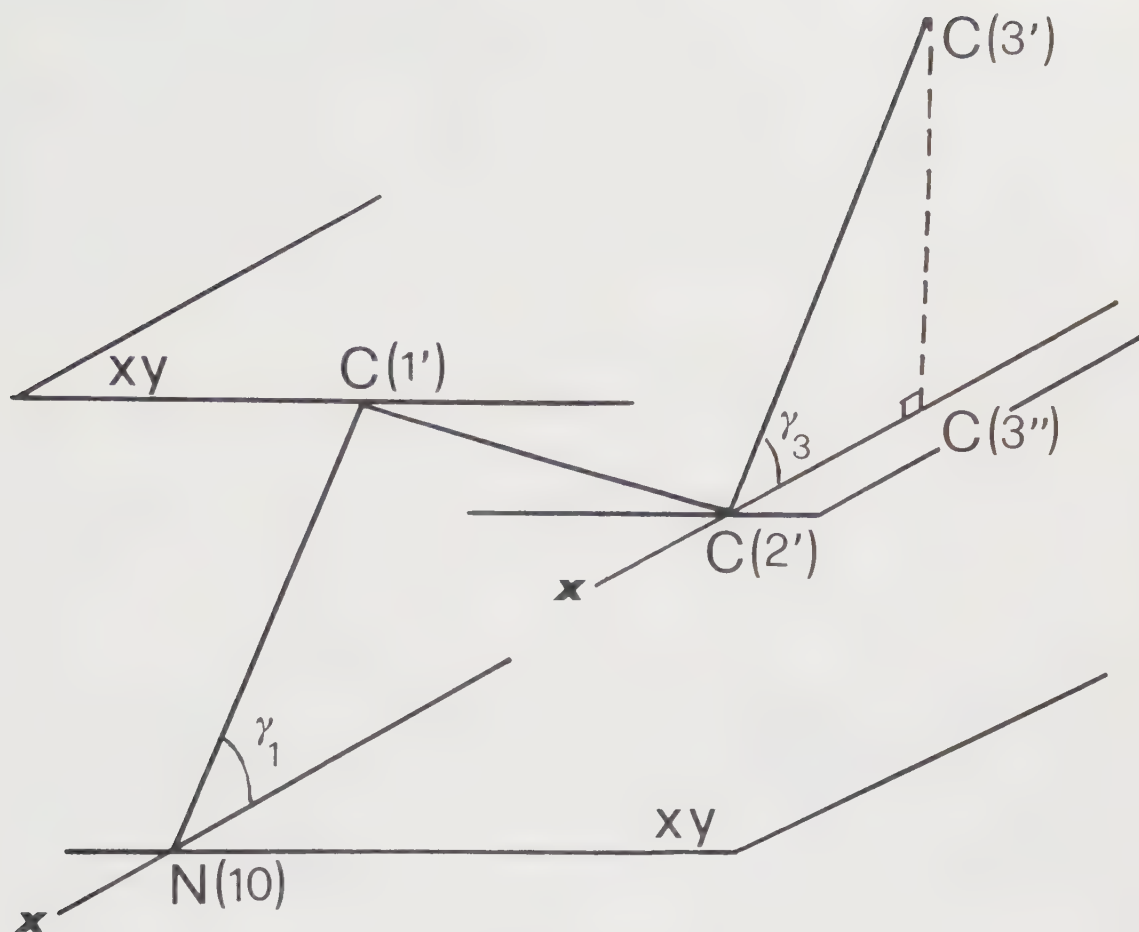


Fig.12

On sait, par construction, que le segment $C(2')-C(3')$ est dans un plan xz et que, les liaisons correspondant aux segments considérés étant strictement décalées, $\gamma_3 = \gamma_1$.

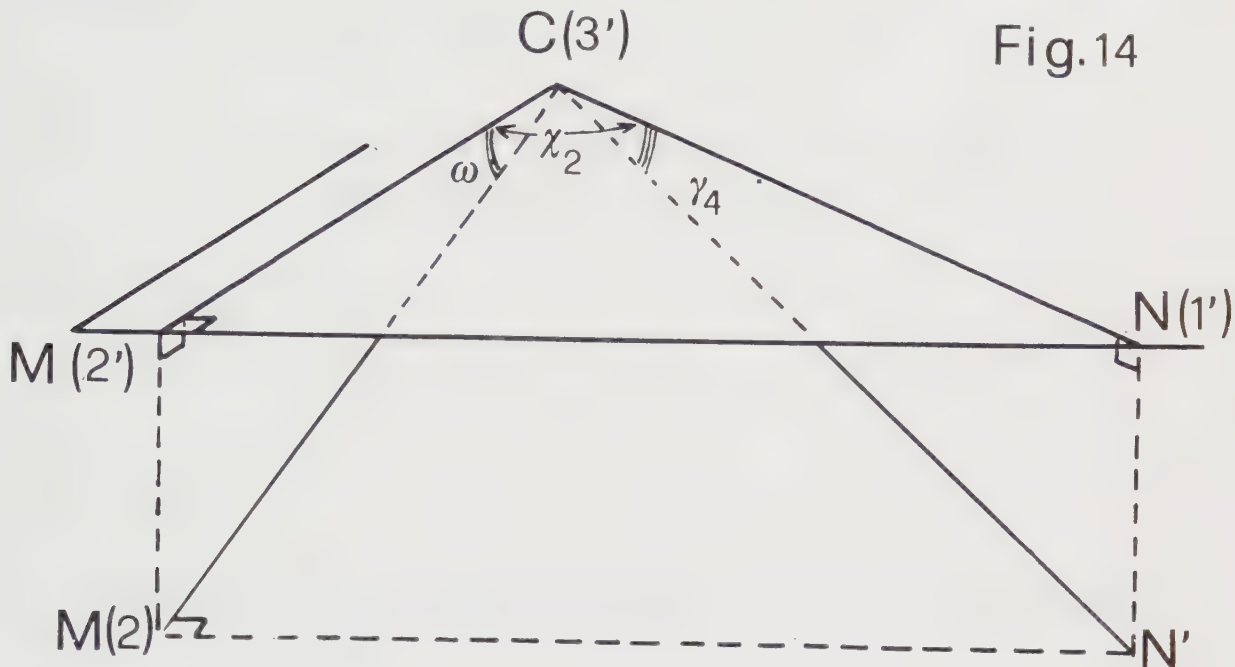
Remarque : On doit noter que, dans le cas d'une chaîne éthyl ou isopropyl dialcylamine, c'est l'azote terminal qui occupe le point jusqu'ici appelé $C(3')$ dans nos constructions géométriques.

Hormis ce fait, rien ne distinguait, jusqu'à présent, le cas d'une chaîne à trois atomes de carbone linéaires de celui d'une chaîne à deux atomes de carbone linéaires. Désormais, par contre, nous devons considérer séparément les deux cas.

2.3.3.4.5.2.

Calcul de l'angle γ_4 entre le segment $C(3')-N'$ et sa projection $C(3')-N(1')$ dans un plan xy.

Pour ce faire considérons la figure 14.



Sur cette figure on relève

$$[C(3')N(1')]^2 = [C(3')N']^2 \cos^2 \gamma_4$$

avec

$$\begin{aligned} [C(3')N(1')]^2 &= [C(3')M(2')]^2 + [M(2')N(1')]^2 \\ &= [C(3')M(2) \cos \omega]^2 + [M(2)N']^2 \\ &= [C(3')N' \cos[N'\widehat{C(3')}M(2)] \cos \omega]^2 + \\ &\quad [C(3')N']^2 + [C(3')N' \cos N'\widehat{C(3')}M(2)]^2 - \\ &\quad 2[C(3')N']^2 \cos^2 N'\widehat{C(3')}M(2). \end{aligned}$$

soit, après remplacement des termes par leurs équivalents

$$\cos^2 \gamma_4 = 1 + \cos^2 N'\widehat{C(3')}M(2) \{ \cos^2 \omega + 1 - [C(3')N']^2 \}$$

ou

$$- \sin^2 \gamma_4 = \cos^2 N'\widehat{C(3')}M(2) \{ \cos^2 \omega + 1 - [C(3')N']^2 \}$$

2.3.3.4.5.3.

Calcul de l'angle χ_2 entre les projections $M(2')$ $C(3')$ et $N(1')$ $C(3')$.

On écrit

$$[M(2')N(1')]^2 = [C(3')N(1')]^2 + [C(3')M(2')]^2 - 2C(3')N(1')C(3')M(2')\cos \chi_2$$

or,

$$[M(2')N(1')]^2 = [M(2')N']^2 = [C(3')N']^2 + [C(3')M(2)]^2 - 2C(3')N'C(3')M(2)\cos 55^\circ$$

donc,

$$\begin{aligned} [M(2')N(1')]^2 &= [C(3')N']^2 + C(3')N' \cdot \cos^2 55^\circ - 2[C(3')N']^2 \cdot \cos^2 55^\circ \\ &= [C(3')N']^2 - [C(3')N']^2 \cos^2 55^\circ \end{aligned}$$

de plus,

$$[C(3')N(1')]^2 = [C(3')N']^2 \cos^2 \gamma_4$$

et

$$[C(3')M(2')]^2 = [C(3')M(2)]^2 \cos^2 \omega = [C(3')N']^2 \cos^2 55^\circ \cos^2 \omega$$

On peut donc écrire :

$$\begin{aligned} [C(3')N']^2 - [C(3')N']^2 \cos^2 55^\circ - [C(3')N']^2 \cos^2 \gamma_4 - \\ [C(3')N']^2 \cos^2 55^\circ \cos^2 \omega = -2[C(3')N']^2 \cos \gamma_4 \cos 55^\circ \cos \omega \cos \chi_2. \end{aligned}$$

soit enfin .

$$\cos \chi_2 = \frac{1 - \cos^2 55^\circ - \cos^2 \gamma_4 - \cos^2 55^\circ \cos^2 \omega}{-2 \cos \gamma_4 \cos 55^\circ \cos \omega}$$

2.3.3.4.6. Cas d'une chaîne N(10)-éthyl ou N(10)-isopropylamine.

Dans ce cas, les résultats précédents ne concernent pas le segment $C(3')-N'$ mais une droite portant le vecteur μ_0 de la trialkylamine.

Une telle conformation figée est en accord tant avec les données radiocristallographiques (185,302-313) qu'avec les constructions sur modèle moléculaire.

On doit préciser que cette position sera maintenue figée pour les autres conformations envisagées tout simplement parce qu'elles dérivent de la précédente par rotation autour de la liaison N(10)C(1') ou inversion de l'azote en position 10.

2.3.3.4.7. Cas d'une chaîne isobutyl ou n-propylalkylamine.

Sur cette figure le segment $N'-P$ est une longueur arbitraire portée dans la direction du vecteur μ_0 , $N'-P'$ est la projection de $N'-P$ sur le plan xz passant par N' , $N(1')-P$ la projection de $N'-P$ sur le plan xy passant par $N(1')$ et $N(1')-P'$ la projection de $N(1')-P$ sur le plan xz passant par N' et contenant le point $N(1')$ projection de N' sur un plan xy .

On ajoutera, en préalable à tous nos calculs, que les directions des droites passant par $C(3')$ et $M(2')$ ou $N(1')$ et P' sont confondues avec l'axe des x .

Ayant envisagé une construction moléculaire dans laquelle les liaisons atomiques sont décalées, il apparaît que les points figuratifs $M(2')$, $C(3')$, N' et P sont nécessairement dans un même plan. Dès lors, les angles $M(2')\widehat{C(3')}N'$ et $C(3')\widehat{N'}P'$, étant alterne-internes, sont égaux. On les désignera désormais sous le même sigle ϑ_2 .

2.3.3.4.7.1. Calcul de γ_5 .

On appelle ainsi l'inclinaison du moment μ_0 , dirigé selon $N'P$, sur le plan xy . Par conséquent $90^\circ - \gamma_5$ représente l'inclinaison de ce même moment sur l'axe des z .

On écrit

$N'N(1') = N'P' \cos(90^\circ - \omega) = N'P \cos[\widehat{PN'C(3')} - \vartheta_2] \cos(90^\circ - \omega)$
avec $\widehat{PN'C(3')} \simeq 110^\circ$ car, nous savons que l'angle entre un segment $N'-C(n')$ donné et la médiatrice de l'angle au sommet vaut, dans une amine tertiaire, environ 70° (286,314); dès lors l'angle entre ce segment et le vecteur moment incrémentiel qui est porté par le prolongement de cette médiatrice vaut $(180^\circ - 70^\circ)$.

Or,

$$[N(1')P]^2 = [N(1')P']^2 + PP'^2$$

avec

$$\begin{aligned} [N(1')P']^2 &= (N'P')^2 \sin^2(90^\circ - \omega) \\ &= (N'P)^2 \cos^2[\widehat{PN'C(3')} - \vartheta_2] \sin^2(90^\circ - \omega) \end{aligned}$$

et

$$(PP')^2 = (N'P)^2 \sin^2[\widehat{PN'C(3')} - \vartheta_2]$$

soit

$$[N(1')P]^2 = (N'P)^2 \left\{ \cos^2[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \right\} \sin^2(90^\circ - \omega) + \sin^2[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \right\}$$

que l'on simplifie sous la forme $(N'P)^2 d$

De même

$$[N(1')P]^2 = (N'P)^2 + [N(1')N']^2 - 2N'P \cdot N'N(1') \cos(90^\circ - \gamma_5)$$

soit, enfin,

$$(N'P)^2 d = (N'P)^2 + (N'P)^2 \cos^2[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \cos^2(90^\circ - \omega) - 2(N'P)^2 \cos[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \cos(90^\circ - \omega) \cos(90^\circ - \gamma_5)$$

D'où

$$\cos(90^\circ - \gamma_5) = \frac{d - 1 - \cos^2[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \cos^2(90^\circ - \omega)}{-2\cos[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 \cos(90^\circ - \omega)} \quad (4)$$

relation dans laquelle $[\widehat{PN'C(3')}] - \vartheta_2 = \vartheta_2$.

2.3.3.4.7.2.

Calcul de l'angle ϑ_3 , que font entre elles les projections P-N(1') et P'-N(1').

On écrit

$$(PP')^2 = [PN(1')]^2 + [P'N(1')]^2 - 2PN(1') \cdot P'N(1') \cos \vartheta_3$$

or,

$$(PP')^2 = (PN')^2 \sin^2 \vartheta_2$$

$$[PN(1')]^2 = (PN')^2 \sin^2(90^\circ - \gamma_5)$$

$$[P'N(1')]^2 = (PN')^2 \cos^2 55^\circ \sin^2(90^\circ - \omega)$$

donc,

$$(PN')^2 \sin^2 \vartheta_2 = (PN')^2 \sin^2(90^\circ - \gamma_5) + (PN')^2 \cos^2 55^\circ \sin^2(90^\circ - \omega) - 2(PN')^2 \sin(90^\circ - \gamma_5) \cdot \cos 55^\circ \cdot \sin(90^\circ - \omega) \cos \vartheta_3$$

soit

$$\cos \vartheta_3 = \frac{\sin^2 \vartheta_2 - \sin^2(90^\circ - \gamma_5) - \cos^2 55^\circ \sin^2(90^\circ - \omega)}{-2 \sin(90^\circ - \gamma_5) \cos 55^\circ \sin(90^\circ - \omega)}$$

2.3.3.4.8. Coordonnées rectangulaires du moment incrémentiel μ_0 dans les différents cas étudiés.

2.3.3.4.8.1. Cas d'une chaîne éthyl ou isopropylmanine.

$$\mu_{ox} = -\mu_0 \cos \gamma_4 \cos \chi_2$$

$$\mu_{oy} = -\mu_0 \cos \gamma_4 \cos (90^\circ - \chi_2)$$

$$\mu_{oz} = -\mu_0 \cos (90^\circ - \gamma_4)$$

2.3.3.4.8.2. Cas d'une chaîne n-propyl ou isobutylamine.

$$\mu_{ox} = \mu_0 \cos \gamma_5 \cos \vartheta_3$$

$$\mu_{oy} = \mu_0 \cos \gamma_5 (90^\circ - \vartheta_3)$$

$$\mu_{oz} = \mu_0 \cos (90^\circ - \gamma_5)$$

2.3.3.5. Etude de l'influence de la plicature du noyau phénothiazine sur la conformation étalée décalée.

Des travaux antérieurs ont montré (315-326) que, quel que soit l'état physique considéré, les phénothiazines, substituées ou non, étaient pliées autour d'un axe imaginaire joignant les hétéroatomes N et S intracycliques. Dès lors nous devons prendre en considération l'influence d'une telle plicature sur les coordonnées rectangulaires de chacun des vecteurs retenus. Sous un tel effet il apparaît deux types de conformations se distinguant l'un de l'autre par

l'inversion de l'azote intracyclique. Le premier type, représenté par la conformation **c** rapportée sur la figure 16 est dit H extra selon la terminologie de Malrieu et Pullman(327), quant au second type, représenté par la conformation **d**, sur la même figure, il est dit H intra.

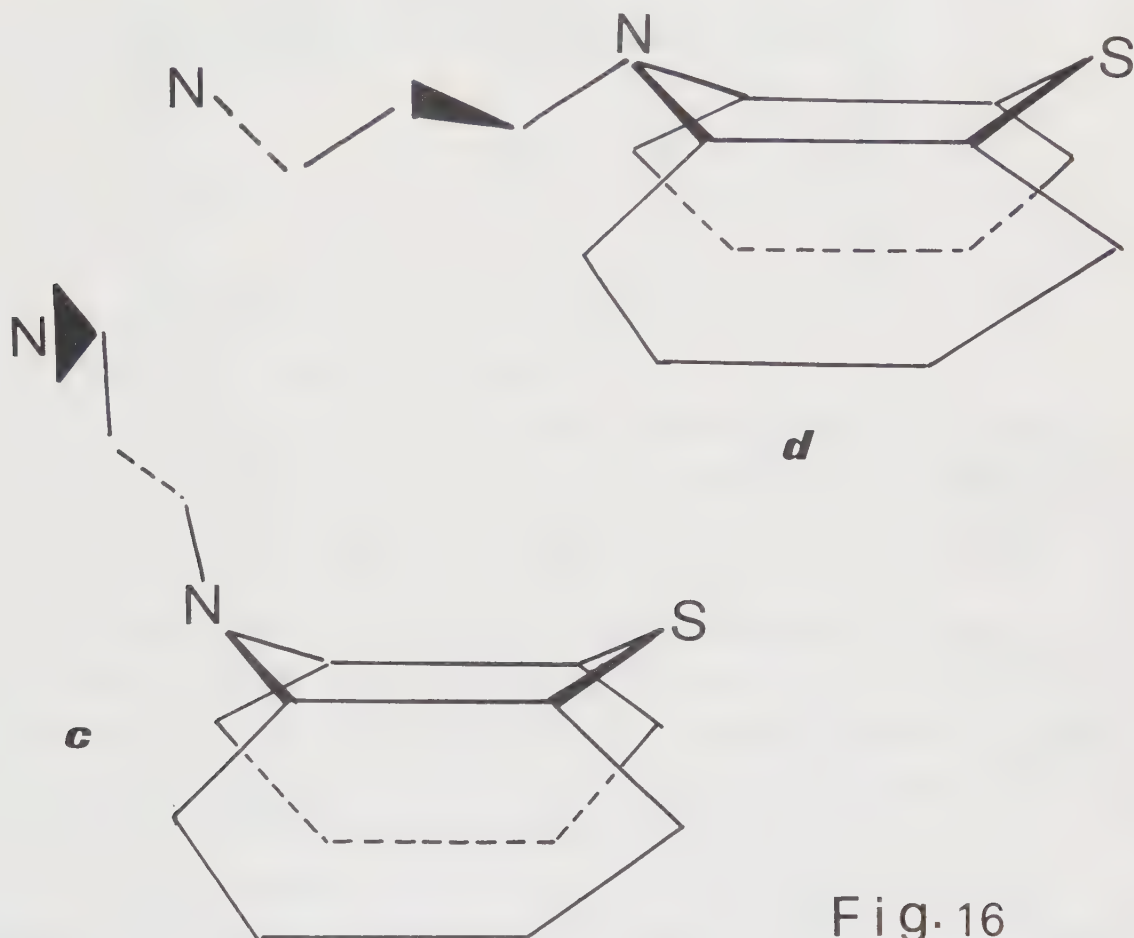


Fig. 16

On peut s'étonner de voir retenir ici une structure H intra que nombre de théoriciens (328,329) cristallographes ou physico-chimistes (55,330-334) s'accordent à réfuter pour les phénothiazines N-substituées.

Nous rappellerons donc, à ce propos, que contrairement à une opinion souvent répandue (335) il n'est pas rare que des conformations peu favorables puissent supporter des activités biologiques (336-340).

2.3.3.5.1. Conformation étalée décalée H extra.

2.3.3.5.1.1. Cas du noyau dibenzoparathiazine lui-même.

Ce problème a déjà été traité (8) et il conduit aux résultats rassemblés dans le tableau VI

Tableau VI						
angles	valeurs en degré					
α	0	10	15	20	25	30
β	0	14	22	29	37	45
φ	0	9	13	17	21	25

Dans ce tableau on appelle

α , l'angle entre les positions successivement occupées par un cycle aromatique, lorsque la construction géométrique correspondant au noyau phénothiazine est successivement plane puis pliée autour du segment N(10)-S(5).

β , l'angle entre les positions qu'occupent un segment quelconque situé dans le plan xz passant par N(10) et S(5), lorsque la construction géométrique correspondant au noyau est successivement plane puis pliée selon un angle $(180^\circ - 2\alpha)$; on a établi (8) la relation $\sin \beta = 1,48 \sin \alpha$.

φ , l'angle entre les positions qu'occupent un segment passant par C(2) et le point X figurant l'atome substituant H sur C(2), lorsque la construction géométrique correspondant au noyau est successivement plane puis pliée selon un angle $(180^\circ - 2\alpha)$ on a établi (8) la relation $\sin \varphi = 0,87 \sin \alpha$.

2.3.3.5.1.2. Cas de la chaîne trialkylamine.

On rappelle que, quelle que soit la chaîne ici considérée, la position étudiée implique l'égalité $\gamma_4 = \gamma_5$, si bien que la relation $\sin \gamma_5 = \cos 55^\circ \sin \omega$ que l'on obtient par simplification de l'équation (4), gouverne aussi bien les variations de γ_4 que celles de γ_5 et ce en fonction d' α .

Quant à l'origine de ces variations, elle est dans γ_1 qui obéit à la relation $\gamma_1 = \gamma_1 \text{ initial} + \beta$ et ce pour chaque valeur d' α .

On peut ainsi dresser le tableau VII

Tableau VII						
angles	valeurs en degré					
α	0	10	15	20	25	30
β	0	14	22	29	37	45
γ_1	42	56	64	71	79	87
ω	- 11*	3	11	18	26	34
$\gamma_4 = \gamma_5$	- 6*	2	6	10	15	28

* Le signe moins marque une position au-dessous du plan xy de référence.

2.3.3.5.2. Conformation étalée décalée H intra.

La position initiale plane étant la même que pour la conformation H extra, la position du moment incrémentiel μ_0 est la même, mais par suite de l'inversion de l'azote, l'angle γ_1 n'a pas en fonction d' α les mêmes valeurs que ci-dessus, ses variations obéissant à la relation

$$\gamma_1 = \gamma_1 \text{ initial} - \beta$$

Dans ces conditions, on dresse le tableau VIII

Tableau VIII					
α	β	γ_1	ω^*	γ_4	γ_5^*
20°	29°	13°	- 40°	21°	- 21°
25°	37°	5°	- 48°	25°	- 25°

* pour la signification du signe -, voir le tableau VII ci-dessus.

2.3.3.6. Etude de la conformation plane repliée décalée.

On appelle ainsi la conformation privilégiée **b** rapportée sur la figure 3 dans laquelle le noyau dibenzoparathiazine est plan, la chaîne alkylamine étant repliée dans l'espace et les liaisons qui la composent étant décalées les unes vis à vis les autres.

Selon la nature de la chaîne, l'isomère de conformation considéré sera représenté par l'un ou l'autre des schémas rapportés sur la figure 17.

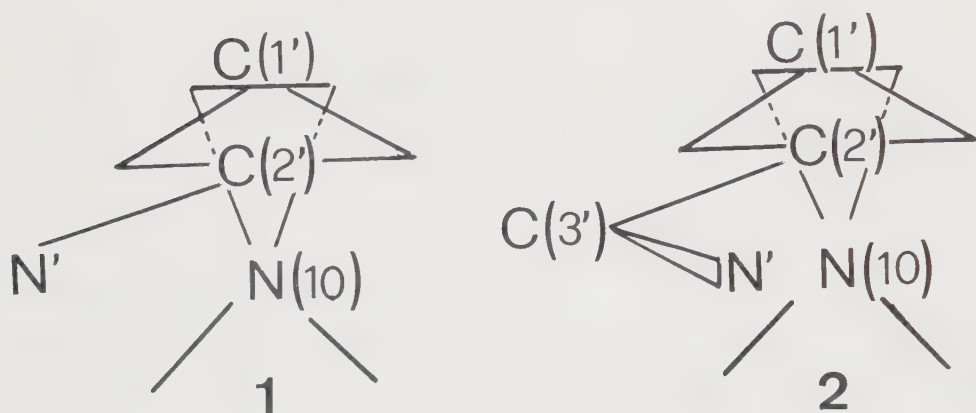


Fig. 17 : Représentation graphique des conformères repliés:

- 1**, pour une chaîne éthyl ou isopropyl amine et
2, pour une chaîne n-propyl ou isobutylamine.

2.3.3.6.1. Calcul de l'angle γ'_2 .

Cet angle est celui que font entre elles la droite joignant C(1') à C(2') et sa projection sur un plan xy passant par C(1'). On le calcule à partir de la construction géométrique représentée sur la figure 18, dans laquelle on considère, comme précédemment au paragraphe 2.3.3.4.2., que les segments N(10)-C(1') et C(1')-C(2') sont chacun dans un plan xz.

$$\text{On a alors} \quad \gamma'_2 = \widehat{C(2')C(1')N(10)} - \gamma_1$$

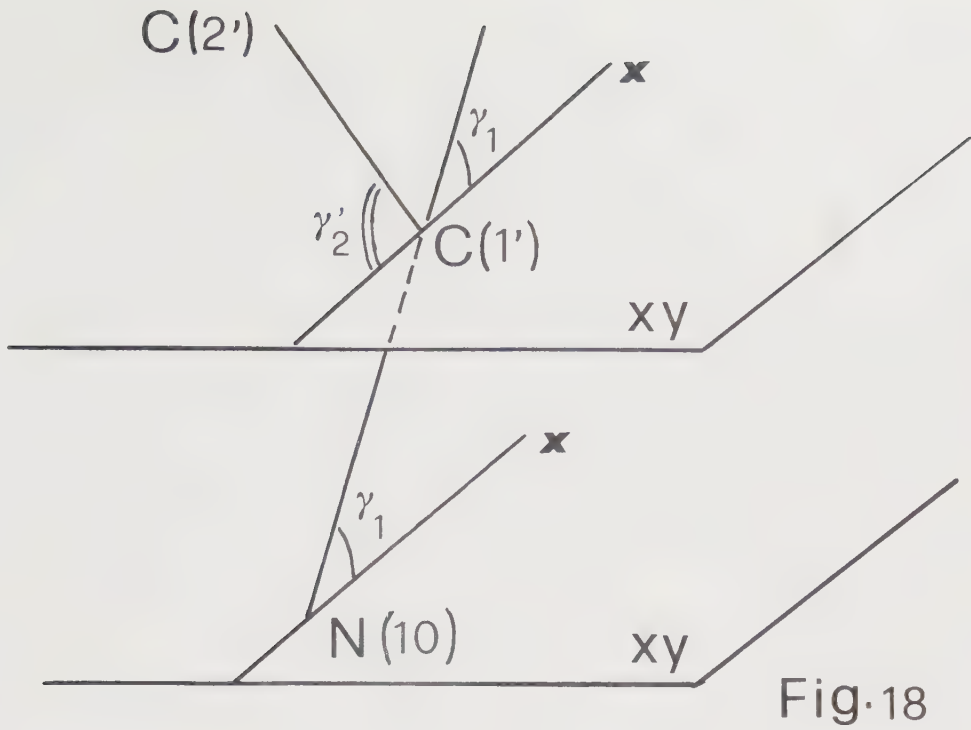


Fig.18

2.3.3.6.2. Calcul de l'angle γ_3' .

Cet angle est celui que font entre elles la droite joignant $C(2')$ à $C(3')$ et sa projection $C(2')-C(3'')$ dans un plan xy passant par $C(2')$. Traçons la figure 19.

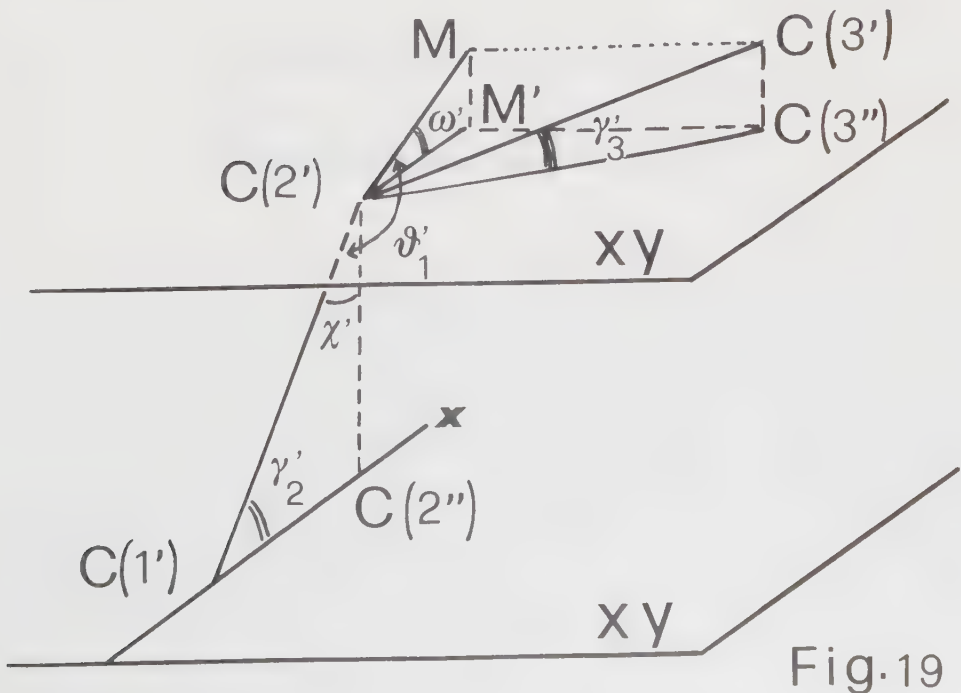


Fig.19

Sur cette figure $C(1')-C(2'')$ représente la projection du segment $C(1')-C(2')$ sur un plan xy passant par $C(1')$. Le segment $C(2')-C(3')$ se projette, quant à lui, sur un autre plan xy selon $C(2')-C(3'')$. On appelle $C(2')-M'$ la projection sur ce même dernier plan xy du segment $C(2')-M$ qui représente, lui même, la projection du segment $C(2')-C(3')$ sur un plan xz passant par $C(2')$. On appelle ω' l'angle entre les segments $C(2')-M$ et $C(2')-M'$. On appelle ϑ'_1 l'angle entre les segments $C(2')-M$ et $C(2')-C(1')$. On appelle, enfin, χ' l'angle $C(1')\widehat{C(2')}C(2'')$.

Il apparaît que

$$\omega' = \vartheta'_1 - (90^\circ + \chi')$$

avec

$$\chi' = 180^\circ - (90^\circ + \gamma'_2)$$

c'est-à-dire

$$\omega' = \vartheta'_1 + \gamma'_2 - 180^\circ$$

or,

$$MM' = C(3')C(3'') = C(2').C(3')\sin \gamma'_3 = C(2')C(3')\cos 55^\circ \sin \omega'$$

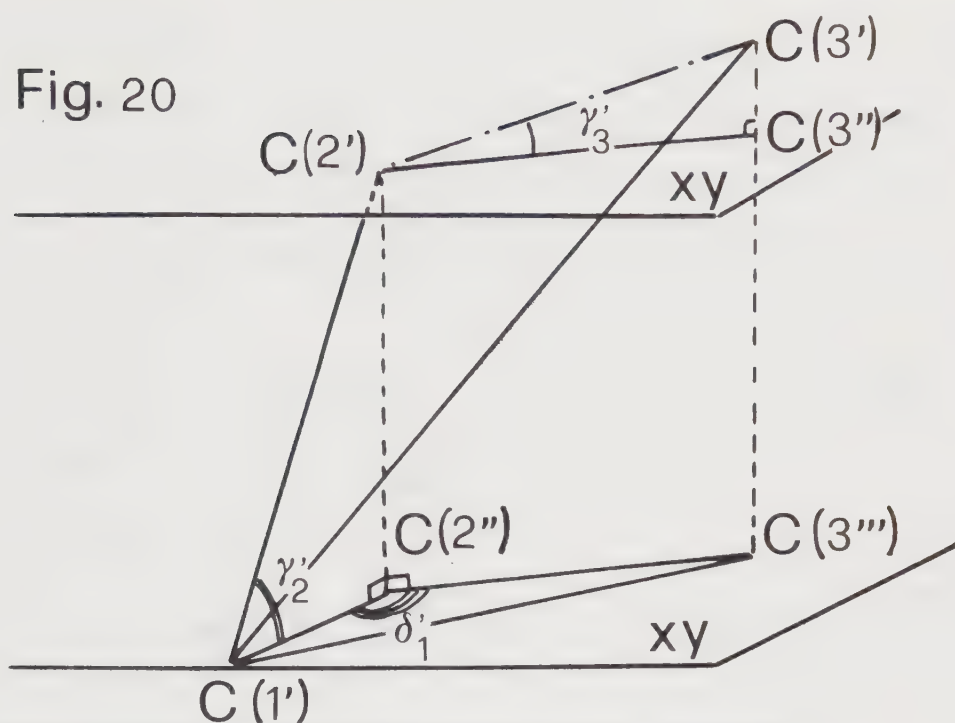
Soit

$$\sin \gamma'_3 = \cos 55^\circ \sin \omega'$$

2.3.3.6.3. Calcul de l'angle que font entre elles les projections de $C(1')-C(2')$ et $C(2')-C(3')$ sur un même plan xy .

Pour ce faire, considérons la figure 20, sur laquelle $C(2'')$ et $C(3'')$ représentent respectivement les projections sur un plan xy passant par $C(1')$ des points $C(2')$ et $C(3')$. Nous joignons $C(3')$ à $C(1')$ et $C(3'')$ à $C(1')$. L'angle recherché, que nous appellerons δ'_1 , est alors donné par :

$$[C(1')C(3'')]^2 = [C(3'')C(2'')]^2 + [C(2'')C(1')]^2 - 2C(1')C(2'')C(2'')C(3'') \cos \delta'_1$$



Dans cette relation on a

$$[C(2'')C(1')]^2 = [C(1')C(2')]^2 \cos^2 \gamma'_2$$

$$[C(3'')C(2'')]^2 = [C(2')C(3')]^2 \cos^2 \gamma'_3$$

et

$$[C(1')C(3'')]^2 = [C(1')C(3')]^2 - [C(3')C(3'')]^2$$

avec

$$[C(1')C(3')]^2 = [C(1')C(2')]^2 + [C(2')C(3')]^2$$

$$- 2C(1')C(2') \cdot C(2')C(3') \cos 110^\circ$$

et

$$[C(3')C(3'')]^2 = [C(2')C(3') \sin \gamma'_3$$

$$+ C(1')C(2') \sin \gamma'_2]^2$$

c'est-à-dire

$$[C(3')C(3'')]^2 = [C(2')C(3')]^2 \sin^2 \gamma'_3 + [C(1')C(2')]^2 \sin^2 \gamma'_2 + 2C(2')C(3').C(1')C(2') \sin \gamma'_2 \sin \gamma'_3$$

D'où

$$[C(1')C(3'')]^2 = [C(1')C(2')]^2 + [C(2')C(3')]^2 - 2C(1')C(2').C(2')C(3') \cos 110^\circ - [C(2')C(3')]^2 \sin^2 \gamma'_3 - [C(1')C(2')]^2 \sin^2 \gamma'_2 - 2C(2')C(3').C(1')C(2') \sin \gamma'_3 \sin \gamma'_2.$$

On pose, conventionnellement, $C(1')C(2') = C(2')C(3') = f$

et l'on écrit

$$f^2 \cos^2 \gamma'_3 + f^2 \cos^2 \gamma'_2 - 2 f^2 \cos \gamma'_3 \cos \gamma'_2 \cos \delta'_1 = 2 f^2 + 2 f^2 \cos 70^\circ - f^2 \sin^2 \gamma'_3 - f^2 \sin^2 \gamma'_2 - 2 f^2 \sin \gamma'_3 \sin \gamma'_2$$

soit, après simplification

$$\cos \delta'_1 = \frac{\cos 70^\circ - \sin \gamma'_3 \sin \gamma'_2}{- \cos \gamma'_3 - \cos \gamma'_2}$$

2.3.3.6.4. Cas particulier d'une chaîne éthyl ou isopropyl-amine.

Dans le cas précis, les résultats précédents sont valables à une remarque près: le point C(3') correspond, en fait, au point N'. Dès lors, il convient de calculer γ'_4 qui marque, ici, l'inclinaison sur le plan xy de la droite portant le vecteur du moment incrémentiel μ_0 . Pour ce faire, traçons la figure 21.

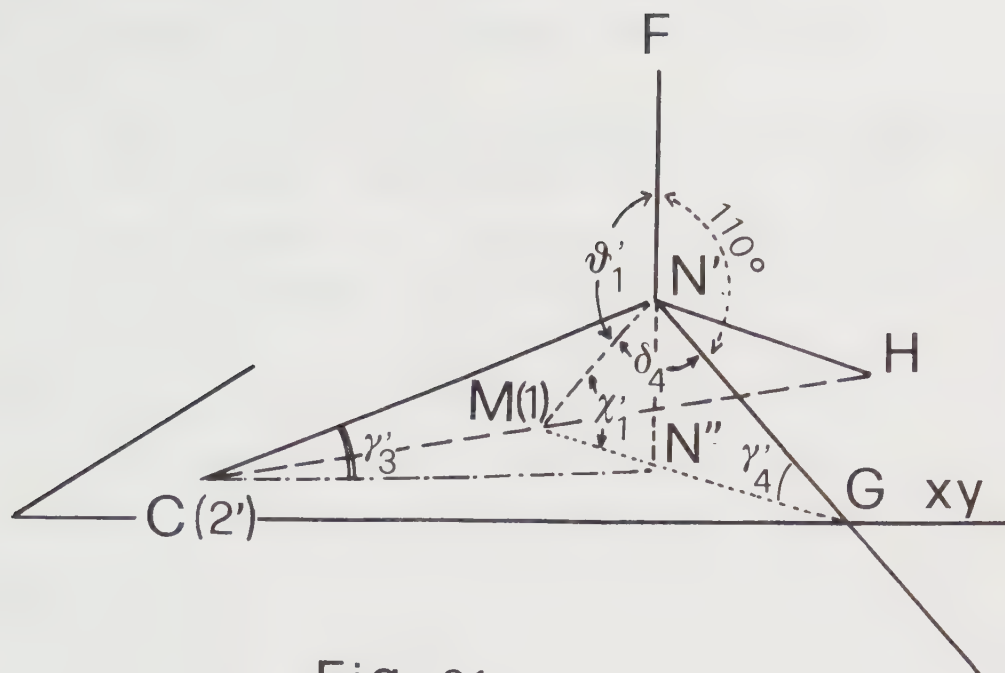


Fig. 21

Sur cette figure dans le même plan xy se trouvent :

- le point $C(2')$,
- le point N'' , projection du point N' ,
- le point $M(1)$, projection du point $C(2')$ sur le plan médiateur de l'angle $C(2') \widehat{N'} H$,
- le point H , figuratif de l'un des groupements méthyl porté par l'atome d'azote terminal de la chaîne considérée,
- le point G , intersection de la droite portant le vecteur μ_o avec le plan.

Hors du plan se trouvent :

- le point N' , et le point F , figuratif de l'autre groupement méthyl porté par le même azote terminal.

On appelle

γ'_3 , l'angle entre le segment $C(2')-N'$ et sa projection $C(2')-N''$ sur le plan xy ,

γ'_4 , l'angle d'inclinaison sur le plan xy de la droite portant le vecteur μ_o ,

δ_4 , l'angle entre le segment N'-G tracé sur la droite portant le moment μ_0 et le segment N'-M(1) tracé sur la médiatrice de l'angle $C(2')\widehat{N'H}$,

χ'_1 , l'angle entre ce même segment N'-M(1) et sa projection M(1)-N'' dans le plan xy considéré.

On précise, de plus que, par construction, les angles $\widehat{FN'G}$ et $\widehat{FN'M(1)}$ valent respectivement 110° et ϑ'_1 .

Cela étant, nous pouvons noter

$$\begin{aligned} C(2')N' \sin \gamma'_3 &= N'N'' = N'M(1) \sin \chi'_1 \\ &= C(2')N' \cos C(2')\widehat{N'M(1)} \sin \chi'_1 \\ &= C(2')N' \cos 55^\circ \sin \chi'_1 \end{aligned}$$

soit,

$$\sin \chi'_1 = \frac{\sin \gamma'_3}{\cos 55^\circ}$$

et donc

$$\gamma'_4 = 180^\circ - \chi'_1 - [360^\circ - (110^\circ + \vartheta'_1)] \quad (5)$$

2.3.3.6.5. Calcul de l'angle γ'_5 .

Cet angle marque l'inclinaison sur le plan xy de la droite joignant C(3') à N'. Traçons la figure 22 sur laquelle C(2')-M est la projection de C(2')-C(3') sur un plan xz; C(3')-M(2) est la projection sur un autre plan xz d'une longueur arbitraire C(3')-R portée dans la direction de la liaison atomique C(3')-H; C(2')-M' et C(3')-M(2') étant respectivement les projections de C(2')-M et C(3')-M(2) sur différents plans xy.

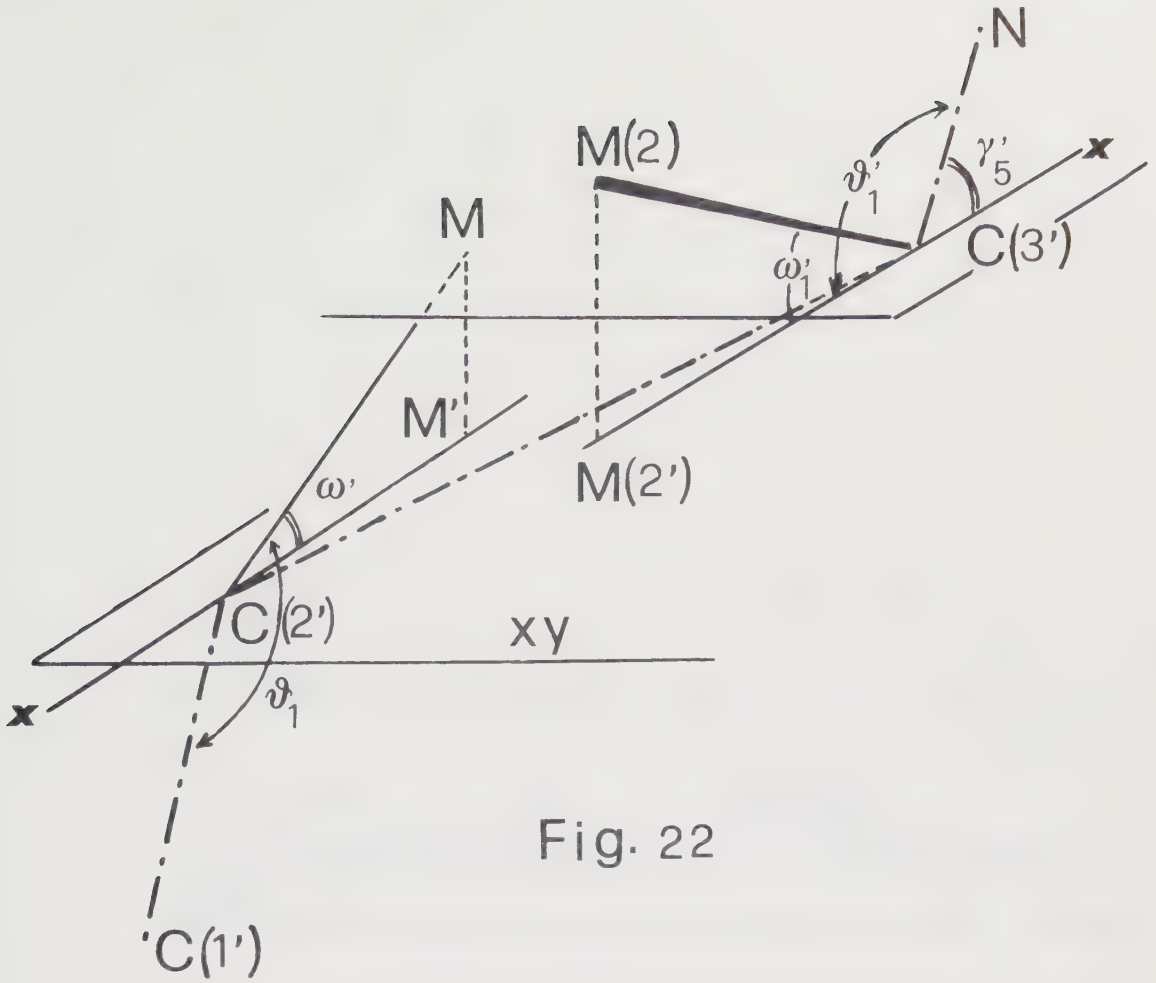


Fig. 22

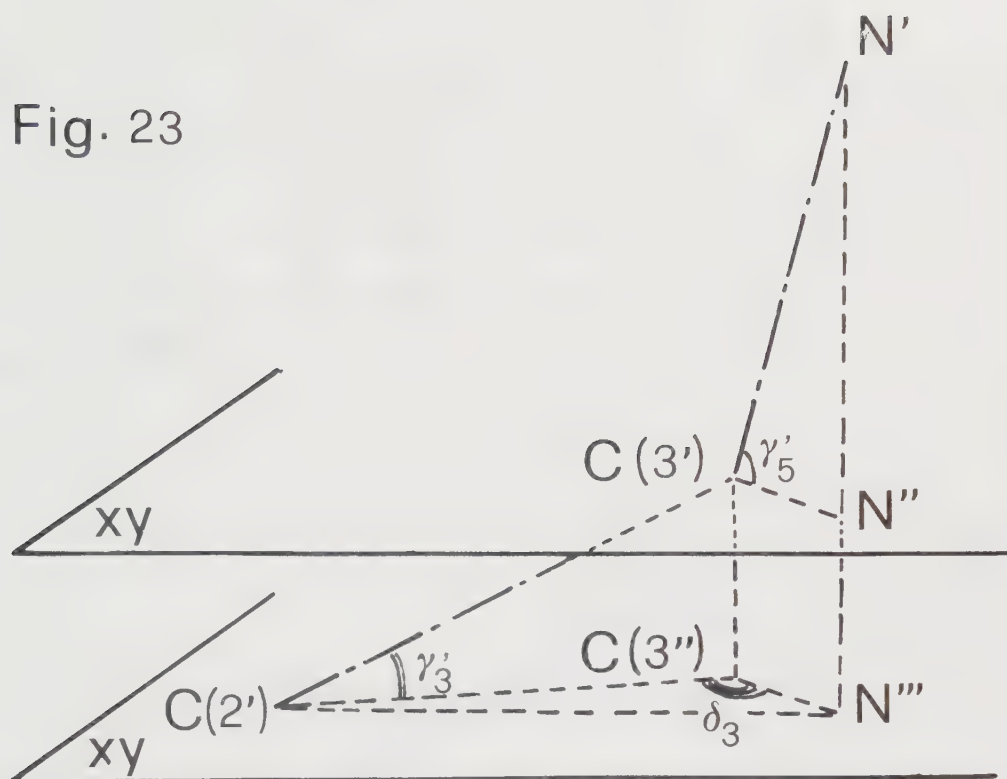
La construction entraîne, par suite de l'égalité des angles $C(1') \widehat{C(2')} M$ et $N' \widehat{C(3')} M(2)$ d'une part ainsi que l'égalité des angles $M \widehat{C(2')} M'$ et $M(2) \widehat{C(3')} M(2')$ d'autre part ,

$$\gamma'_5 = 180^\circ - (\vartheta'_1 - \omega')$$

2.3.3.6.6. Calcul de l'angle entre les projections de C(2')-C(3') et de C(3')-N' sur le même plan xy.

Cet angle, appelé δ_3 , est facilement identifié sur la figure 23.

Fig. 23



On démontre, par un raisonnement analogue à celui développé au paragraphe 2.3.3.6.3., que

$$\cos \delta_3 = \frac{\cos 70^\circ - \sin \gamma'_5 \sin \gamma'_3}{- \cos \gamma'_5 \cos \gamma'_3}$$

2.3.3.6.7. Etude des paramètres angulaires caractérisant μ_0 dans le cas d'une chaîne n-propyl ou isobutylamine.

Pour réaliser cette étude on trace la figure 24.

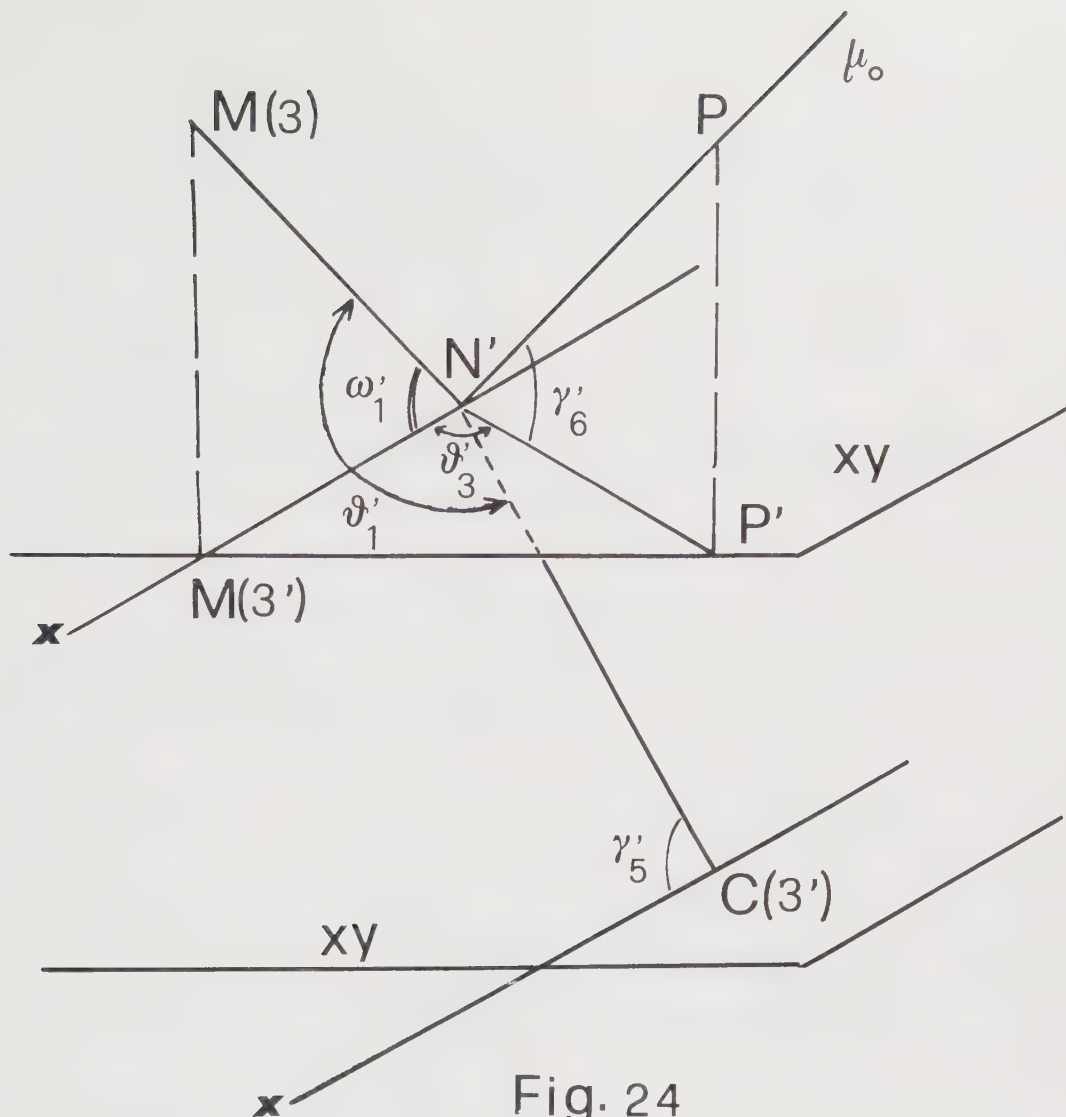


Fig. 24

Sur cette figure $N'-P$ représente une longueur arbitraire portée sur la droite supportant le vecteur μ_0 et dans la direction de ce dernier. $N'-P'$ est alors la projection de $N'-P$ sur un plan xy passant par N' . De même $N'M(3)$ est la projection de $N'-P$ mais cette fois sur un plan xz passant par $M(3)$; $N'-M(3')$ est, dans ces conditions, la projection de $N'M(3)$ sur le plan xy précédent.

L'inclinaison du segment $N'-C(3')$ sur le plan xy vaut l'angle γ'_5 déjà défini ; quant à l'angle $C(3')\widehat{N'}M(3)$ il vaut, par construction, γ'_1 .

Il nous reste à définir γ'_6 qui est l'inclinaison du segment N'-P sur le plan xy, ω'_1 qui est l'inclinaison du segment N'-M(3) sur le plan xy et ϑ'_3 qui est l'angle entre les segments N'-P' et N'-M(3').

2.3.3.6.7.1.

Calcul de ω'_1 .

Sur le schéma rapporté sur la figure 25 on montre que

$$\omega'_1 = \vartheta'_1 - (90^\circ + \vartheta'_2)$$

avec

$$\vartheta'_2 = 180^\circ - (90^\circ + \gamma'_5)$$

ce qui, compte tenu de la relation écrite au paragraphe 2.3.3.6.5., se ramène à $\omega'_1 = \omega'$

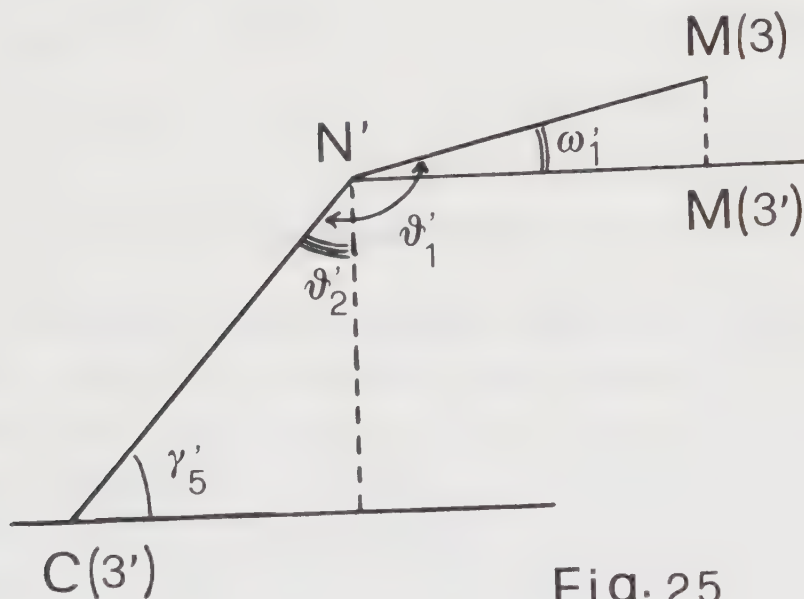


Fig. 25

2.3.3.6.7.2.

Calcul de γ'_6 .

La relation précédente nous permet d'écrire

$$\sin \gamma'_6 = \cos 55^\circ \sin \omega' \quad (6)$$

et donc

$$\sin \gamma'_6 = \sin \gamma'_3$$

2.3.3.6.7.3.Calcul de ϑ'_3 .

On écrit

$$[P'M(3')]^2 = [M(3')N']^2 + (P'N')^2 - 2M(3')N'.P'N' \cos \vartheta'_3$$

avec

$$[M(3')N']^2 = (PN')^2 \cdot \cos^2 55^\circ \cos^2 \omega'$$

$$(P'N')^2 = (PN')^2 \cos^2 \gamma'_6$$

$$[P'M(3')]^2 = [PM(3)]^2 = (PN')^2 + (PN')^2 \cos^2 55^\circ - 2(PN')^2 \cos^2 55^\circ$$

soit, après simplification

$$\cos \vartheta'_3 = \frac{1 - \cos^2 55^\circ - \cos^2 55^\circ \cos^2 \omega' - \cos^2 \gamma'_6}{-2 \cos 55^\circ \cos \omega' \cos \gamma'_6}$$

2.3.3.7. Etude d'une conformation plane repliée gauche.

Pour éviter de considérer une représentation conformationnelle dans laquelle les interactions stériques entre la chaîne alkylamine et les cycles aromatiques du noyau phénothiazine ne seraient pas minimum, nous avons été amenés à supposer une rotation de la chaîne autour de la liaison N(10)-C(1') telle que l'atome d'azote terminal se trouve alors dans un plan xz passant par N(10) et S(5). On définit ainsi un angle ψ de rotation.

2.3.3.7.1. Cas d'une chaîne n-propyl ou isobutylamine

Traçons la figure 26 qui n'est autre que le graphique des projections sur le même plan xy des segments C(1')-C(2'), C(2')-C(3'), C(3')-N' et N'-P.

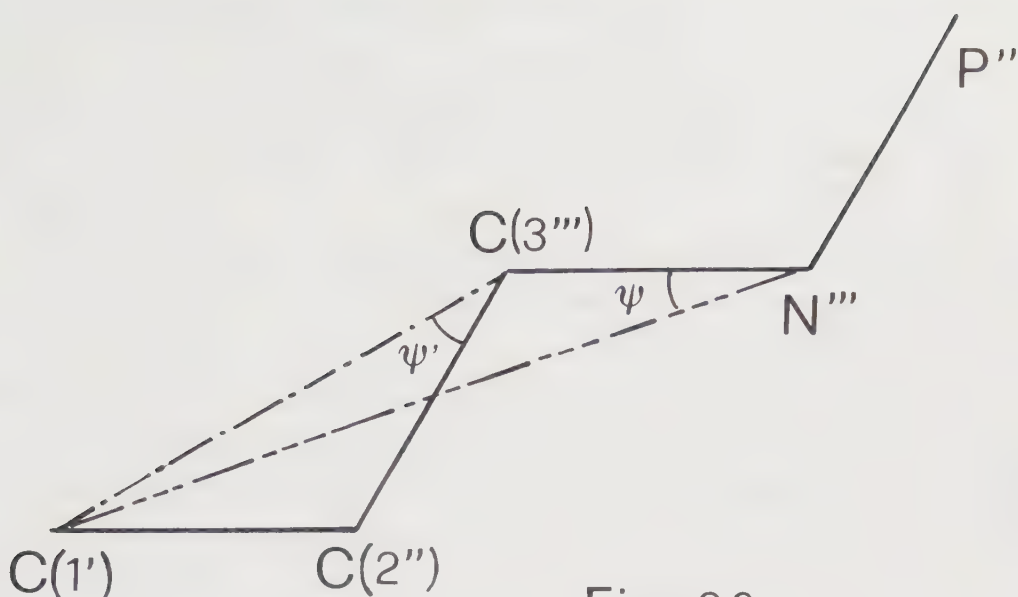


Fig. 26

2.3.3.7.1.1.

Calcul de l'angle ψ'

C'est l'angle $\widehat{C(1')C(3''')C(2'')}$. Sa valeur est donnée par l'expression

$$\cos \psi' = \frac{[C(1')C(2'')]^2 - [C(2'')C(3''')]^2 - [C(1')C(3''')]^2}{- 2C(2'')C(3''').C(1')C(3''')}$$

L'angle ψ' ainsi calculé, il devient possible de connaître l'angle $\widehat{C(1')C(3''')N'''}$ et, ce dernier connu, on connaît la grandeur du segment C(1')-N'''.

Ayant, enfin, déjà déterminé au paragraphe 2.3.3.6.3. la valeur du segment C(1')-C(3'''), il devient possible par la simple application du théorème de Carnot de calculer la valeur de l'angle ψ .

La résolution numérique de ces équations sur la base des données radiocristallographiques conduit à une valeur proche de 28° pour cet angle ψ . Il est intéressant de noter, à ce sujet, que nos résultats se sont trouvés en remarquable accord avec les travaux de Kaufman et Kerman (341). Ces auteurs, en effet, signalent une confor-

mation thermodynamiquement stable après une rotation de la chaîne de 210° autour de la liaison $N(10)-C(1')$. Or, la conformation que nous préconisons correspond quant à elle à une rotation de la chaîne d'environ 207° autour de la même liaison $N(10)C(1')$.

Cela étant, il en résulte que le segment $N''-P''$ faisant initialement au même titre que la projection $N'-P'$, un angle $90^\circ - \vartheta'_3$ avec l'axe des y , comme cela ressort du paragraphe 2.3.3.6.7., fait donc avec $C(1')-N''$ un angle de $180^\circ - \vartheta'_3 + \psi$. C'est dire ainsi, après résolution numérique que le segment porteur du vecteur incrémentiel μ_0 est, dans la position repliée étudiée, incliné de 27° sur l'axe des x .

Il faut cependant bien préciser qu'il ne s'agit là que d'une valeur approchée, car le déplacement du point N' ne s'effectue pas selon une droite mais plutôt selon un arc, ainsi qu'il apparaît sur la figure 27, néanmoins, ceci n'influence que médiocrement les résultats numériques et notre approximation peut donc être légitimement retenue.

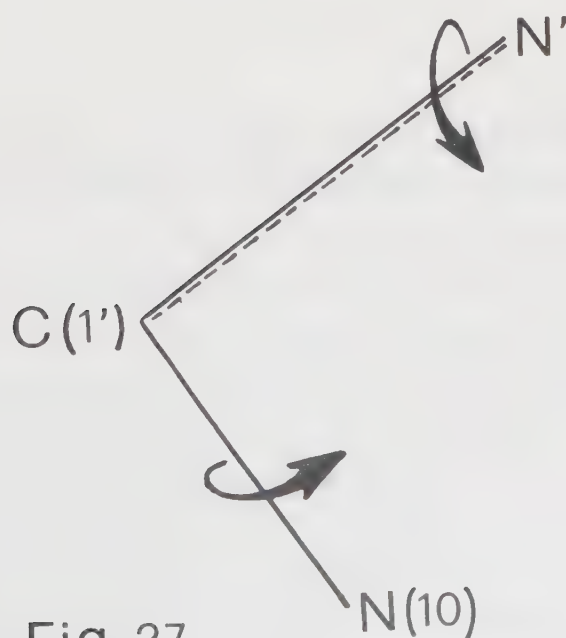


Fig. 27

2.3.3.7.2. Cas d'une chaîne éthyl ou isopropylamine.

Il apparaît ici que, dans le cadre de l'approximation retenue, la rotation n'influence pas notablement les coordonnées du vecteur incrémentiel.

2.3.3.7.3. Coordonnées rectangulaires du moment incrémentiel μ_0 dans les différents cas étudiés .

2.3.3.7.3.1.

Cas d'une chaîne éthyl ou isopropylamine.

$$\mu_{ox} = \mu_0 \cos \gamma'_4$$

$$\mu_{oy} = 0$$

$$\mu_{oz} = -\mu_0 \cos (90^\circ - \gamma'_4)$$

2.3.3.7.3.2.

Cas d'une chaîne n-propyl ou isobutylamine.

$$\mu_{ox} = \mu_0 \cos 27^\circ \cos \gamma'_6$$

$$\mu_{oy} = -\mu_0 \cos (90^\circ - 27^\circ) \cos \gamma'_6$$

$$\mu_{oz} = \mu_0 \cos (90^\circ - \gamma'_6)$$

2.3.3.8. Etude de l'influence de la plicature du noyau phénothiazine sur la conformation repliée gauche.

Avant toute chose , il nous faut préciser que nous avons sciemment négligé dans notre étude la structure H intra repliée qui, d'évidence, possède le minimum de probabilités d'existence car sa compacité suppose le maximum d'interactions de répulsion. Nous nous consacrerons donc exclusivement à la structure H extra.

Les relations (5) du paragraphe 2.3.3.6.4. et (6) du paragraphe 2.3.3.6.7.2. établies dans le cas des chaînes éthyl ou propyl, nous permettent d'exprimer les variations

de γ'_4 et de γ'_6 en fonction d' α .

On peut ainsi dresser le tableau IX

Tableau IX					
angles	valeurs en degré				
α	0	10	20	25	30
β	0	14	29	37	45
ω'	-15*	-1	14	22	30
γ'	42	56	71	79	87
γ'	-8	0	7	12	16
* le signe moins marque ici une position au-dessous du plan xy.					

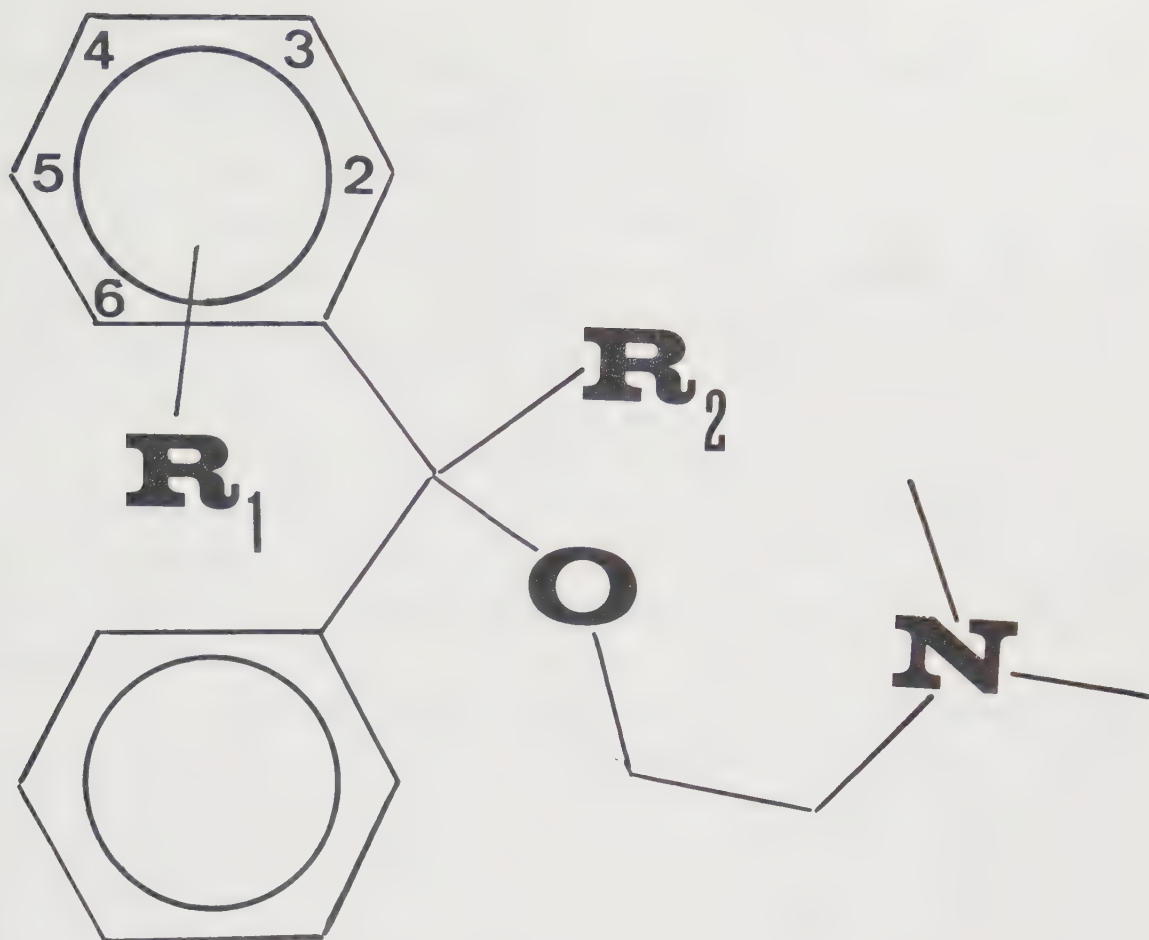
3. LES ÉTHERS

DU

DIARYLCARBINOL

3.1. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ.

C'est en 1944 que Rievschl(342) prépare le diméthylamino-2 diphényl méthoxy-1 éthane qui, aujourd'hui encore, s'avère être l'un des plus puissants antihistaminiques dont dispose la thérapeutique (343). Ce composé appartient à la série chimique des éthers du diarylcarbinol qui répondent à la formule générale rapportée page suivante .



Ces drogues , si elles sont, avant tout, caractérisées par d'intéressantes propriétés antihistaminiques ou spasmolytiques voire anesthésiques locales (344), présentent, aussi, mais à un degré bien moindre, quelque action de type sédatif (345).

Pour ce qui est de leur activité anesthésique locale, il semble logique, ici encore, de l'attribuer à la fonction amine ionisable bien que la nature et la position de différents constituants sur un des noyaux aromatiques ne soient pas sans effet (346).

En ce qui concerne, par ailleurs, les activités antihistaminiques et spasmolytiques, il est apparu une certaine complémentarité (347,348) et nombreux furent les travaux visant à étudier leurs variations réciproques. C'est ainsi que la déméthylation, tout comme le remplacement du groupement méthyl par un groupement plus volumineux, abaisse

l'activité biologique (347,349). Il en est de même si l'on substitue à un noyau phényl un noyau cyclohexyl (347) mais alors l'activité antihistaminique paraît plus compromise que l'activité spasmolytique (350). Enfin, une substitution alkyl (351-353) ou autre (354,355) sur l'un des cycles aromatiques diminue, en général, l'activité histaminolytique tout en pouvant augmenter ou abaisser l'activité antispasmodique selon qu'elle affecte tel ou tel atome de carbone.

De cela il ressort que si l'on connaît assez bien l'influence d'une quelconque modification moléculaire sur le comportement pharmacologique de ces drogues, on ne saurait, pourtant, indiquer précisément l'origine de ce même comportement.

Les tentatives de corrélations entre les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique, qu'elles soient basées sur les mesures de pK_a (356) ou de tension superficielle (357), n'ont jamais rien donné de valable (347). Dans ces conditions, le résultat le plus important, dont on dispose actuellement, concerne les effets électroniques qui peuvent modifier la charge relative de l'atome d'oxygène (358,359). Il apparaît, en effet, qu'un abaissement de la densité électronique au niveau de cet atome correspond à une exaltation de l'activité antihistaminique alors qu'une exaltation de l'activité spasmolytique nécessite une augmentation de cette même densité.

Malheureusement, pour fondamentale que soit cette observation, elle ne permet cependant pas d'expliquer la présence d'une activité sur le système nerveux central (360), propriété non négligeable même si elle n'est que de médiocre intensité.

Nous avons donc pensé qu'il serait intéressant de mesurer dans cette série chimique l'éventuelle influence de la géométrie de la molécule sur ses propriétés pharmacologiques et, pour ce faire, nous avons admis l'hypothèse d'une multiplicité de conformères avancée lors de la précédente étude des phénothiazines-substituées.

3.2. COMPOSÉS ÉTUDIÉS.

Nous avons, plus précisément, étudié les composés inscrits dans le tableau X.

Tableau X			
Composé		Substituant	
Nom Commun	Nom Chimique	R ₁	R ₂
Bromazine	{ [(Bromo-4 phényl)phényl méthoxy]-1 diméthylamino-2 éthane	Br	H
Chlorphénoxamine	{ [(Chloro-4 phényl)-1 phényl-1 éthoxy]-1 diméthylamino-2 éthane	Cl	CH ₃
Diphénhydramine	{ (Diphényl méthoxy)-1 diméthylamino-2 éthane	H	H
Orphénadrine	{ [(Méthyl-2 phényl)phényl méthoxy]-1 diméthylamino-2 éthane	CH ₃	H

Ces dérivés nous ont été offerts par les laboratoires Grémy-Longuet, Lucien et Parke-Davis que nous tenons à remercier.

3.3. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

La mesure expérimentale des moments dipolaires à 25°C selon la méthodologie décrite par Guggenheim et Smith (266,267) conduit aux résultats rapportés dans les tableaux suivants.

BROMAZINE

$$M = 334,27$$

Domaine de w_2 : de 5 à $30 \cdot 10^{-3}$

$$a_e = 1,98$$

$$a_n = 0,200$$

$$\mu = 2,35 \pm 0,05 \text{ D}$$

CHLORPHENOXAMINE

$$M = 340,29$$

Domaine de w_2 : de 10 à $25 \cdot 10^{-3}$

$$a_e = 2,10$$

$$a_n = 0,186$$

$$\mu = 2,41 \pm 0,05 \text{ D}$$

DIPHENHYDRAMINE

$$M = 255,36$$

Domaine de w_2 = de 9 à $33 \cdot 10^{-3}$

$$a_e = 1,01$$

$$a_n = 0,203$$

$$\mu = 1,38 \pm 0,06 \text{ D}$$

ORPHENADRINE

$$M = 269,39$$

Domaine de w_2 : de 9 à $29 \cdot 10^{-3}$

$$a_e = 1,09$$

$$a_n = 0,225$$

$$\mu = 1,46 \pm 0,05$$

Pour ce qui concerne le calcul des moments dipolaires correspondant aux différents conformères retenus après l'étude des phénothiazines-substituées, nous avons tenu compte des moments incrémentiels du toluène (361), du toluène para-bromé (272,362) ou para-chloré (362-364), des éthers aliphatiques (286) et du diphényl-1,1 éthane qui ont pour valeurs respectives : 0,40, 1,96, 1,94, 1,20 et 0,41 D. La direction dans l'espace des différents vecteurs caractérisant ces moments incrémentiels est définie par les constructions géométriques élaborées avec les phénothiazines-substituées.

4. DISCUSSION

4.1. ÉTUDE DE LA FIABILITÉ DES CALCULS VECTORIELS.

La première chose qu'il convenait de faire était, assurément, de vérifier la fiabilité de la méthode de calcul devant un problème d'analyse conformationnelle choisi aussi proche que possible de celui à résoudre mais pour lequel nous pouvions disposer d'éléments de comparaison.

Pour ce faire, nous nous sommes adressés à la dibenzoparathiazine dont nous connaissions les paramètres angulaires et de liaisons (305,325,316,323), le moment dipolaire expérimental (274,277,289) ainsi que la conformation préférentielle (327).

Nous avons donc, utilisant les moments incrémentiels précédemment définis, procédé à la construction géométrique de différentes conformations et calculé leurs moments dipolaires pour diverses valeurs de l'angle dièdre α' que font entre eux les plans contenant les cycles aromatiques lorsque la molécule est pliée selon un axe imaginaire passant par les atomes N(10) et S(5). Nous avons ainsi obtenu les valeurs rapportées dans le tableau XI.

Tableau XI

α'	$\mu_{H \text{ intra}}$	$\mu_{H \text{ extra}}$	$\mu_{\text{expérimental}}$
180		1,70	-
160	2,12	1,21	-
153	2,25	0,94	2,14
150	2,32	0,87	-

Si nous admettons une valeur constante pour l'angle et ce quel que soit l'état physique considéré, la forme H intra, représentant quelque 90 % du mélange conformationnel en solution, prédomine donc largement. Un tel résultat est en remarquable conformité avec ceux d'études antérieures (327,328,330,332) et il nous autorise, par conséquent, à exploiter nos calculs vectoriels pour préciser la ou les conformations des drogues étudiées.

4.2. ANALYSE DES CONFORMATIONS.

4.2.1. ÉTUDE DES PHÉNOTHIAZINES-SUBSTITUÉES.

A l'aide de nos modèles géométriques nous avons calculé les moments dipolaires μ_1 , μ_2 et μ_3 , correspondant aux différents conformères retenus. Ces calculs ont été réalisés pour plusieurs plicatures possibles du noyau dibenzoparathiazine entourant la valeur $\alpha' \simeq 140^\circ$ qui caractérise, à l'état solide, la grande majorité des composés phénothiaziniques. Précisons, néanmoins, qu'à ce sujet, il nous a paru logique d'admettre, dans le cas du conformère replié, une moindre valeur pour cet angle α' et cela pour tenir compte, au mieux, des encombrements stériques inhérents à cette conformation.

Nous avons rassemblé, dans les tableaux qui vont suivre, à côté de la valeur expérimentale du moment dipolaire de chaque composé, μ_{exp} , déterminée à 25°C selon la méthode de Guggenheim et Smith (GS) et de Halverstadt et Kumler (HK), les valeurs des moments dipolaires calculés, μ_1 , μ_2 et μ_3 , pour différentes conformations considérées lorsque les valeurs, en degrés, de l'angle α' varient.

ALIMEMAZINE				
$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} \text{(GS)} = 2,32 \\ \text{(HK)} = 2,34 \end{array} \right.$				
α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	1,98	2,17	-	-
160	1,63	1,78	-	-
140	1,52	1,88	-	2,23
130	1,40	1,55	-	2,24
120	-	1,45	3,65	

AMINOPROMAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,34 \\ (\text{HK}) = 2,34 \end{array} \right.$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	2,00	2,42	-	-
160	1,83	2,50	-	-
140	1,71	2,44	-	2,36
130	1,70	2,38	-	2,41
120	-	2,34	4,41	-

CHLORPROETHAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,18 \\ (\text{HK}) = 2,19 \end{array} \right.$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	2,17	1,54	-	-
160	2,09	1,39	-	-
140	1,94	1,33	-	-
130	1,88	1,08	-	2,15
120	-	0,98	2,92	-

CHLORPROMAZINE

$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,25 \\ (\text{HK}) = 2,20 \end{array} \right.$				
α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	2,36	1,61	-	-
160	2,27	1,46	-	-
140	2,14	1,37	-	2,30
130	2,10	1,11	-	2,31
120	-	0,99	2,92	-

CYAMEPROMAZINE

$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 3,84 \\ (\text{HK}) = 3,83 \end{array} \right.$				
α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	4,22	2,96	-	-
160	4,19	3,03	-	-
140	4,14	2,88	-	3,96
130	4,07	2,94	-	3,77
120	-	2,91	3,10	-

FENETHAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,24 \\ (\text{HK}) = 2,23 \end{array} \right.$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	1,07	2,12	-	-
160	0,87	1,69	-	-
140	0,95	1,13	-	1,95
130	1,15	0,78	-	2,12
120	-	0,50	2,46	-

LEVOMEPRMAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,56 \\ (\text{HK}) = 2,56 \end{array} \right.$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	3,03	2,78	-	-
160	2,85	2,56	-	-
140	2,60	2,25	-	3,02
130	2,41	2,04	-	2,94
120	-	1,84	3,41	-

7185 R.P.

$$\mu_{\text{exp}} \begin{cases} (\text{GS}) = 2,51 \\ (\text{HK}) = 2,53 \end{cases}$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	2,40	3,07	-	-
160	2,21	2,91	-	-
140	1,88	2,61	-	2,47
130	1,68	2,44	-	2,41
120	-	2,23	3,64	-

OXOMEMAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \begin{cases} (\text{GS}) = 6,10 \\ (\text{HK}) = 6,10 \end{cases}$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	5,10	5,35	-	-
160	4,84	5,11	-	-
140	4,59	4,84	6,05	5,42
130	4,45	-	-	5,11
120	-	-	-	-

PROMAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \begin{cases} (\text{GS}) = 2,31 \\ (\text{HK}) = 2,33 \end{cases}$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	1,94	2,10	-	-
160	1,73	1,90	-	-
140	1,51	1,67	-	2,19
130	1,40	1,54	-	2,20
120	-	1,44	3,68	-

PROMETHAZINE

$$\mu_{\text{exp}} \begin{cases} (\text{GS}) = 2,05 \\ (\text{HK}) = 2,02 \end{cases}$$

α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(\text{N-S})}$	μ_3
180	1,17	2,18	-	-
160	0,93	1,74	-	-
140	0,94	1,16	-	2,00
130	1,13	0,92	-	1,96
120	-	0,50	2,46	-

3300 R.P				
$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 2,09 \\ (\text{HK}) = 2,08 \end{array} \right.$				
α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(N-S)}$	μ_3
180	2,02	2,19	-	-
160	1,83	1,99	-	-
140	1,57	1,73	-	2,28
130	1,44	1,59	-	2,33
120	-	1,46	3,65	-

4914 R.P				
$\mu_{\text{exp}} \left\{ \begin{array}{l} (\text{GS}) = 3,47 \\ (\text{HK}) = 3,46 \end{array} \right.$				
α'	μ_1	μ_2	$\mu_{2(N-S)}$	μ_3
180	3,40	3,61	-	-
160	3,20	3,43	-	-
140	2,93	3,18	-	3,58
130	2,80	3,03	-	3,41
120	-	2,88	4,47	-

Nous pouvons remarquer qu'il n'apparaît, là, aucune concordance entre la valeur du moment expérimental et la valeur d'un des moments propres à l'une des conformations étudiées.

Cette observation reste valable même si nous introduisons, dans le seul cas du conformère replié, un moment incrémentiel supplémentaire estimé à 2,7 D(365) qui découle d'une interaction électronique entre le soufre intracyclique et l'azote extracyclique. Le moment calculé dans ces conditions a été reporté sous la rubrique $\mu_{2(N-S)}$ dans les tableaux précédents.

4.2.2. ÉTUDE DES DÉRIVÉS DE LA DIPHÉNHYDRAMINE.

Procédant comme avec les phénothiazines-substituées, nous avons obtenu, avec cette série chimique, les résultats rapportés dans le tableau XII .

Tableau XII							
Composé	μ_{exp}	α_1'	μ_1	α_2'	μ_2	α_3'	μ_3
Bromazine	2,35	140°	3,80	130°	1,27	140°	3,41
Chlorphénoxamine	2,41	"	3,73	"	1,31	"	3,45
Diphénhydramine	1,38	"	1,90	"	0,99	"	1,72
Orphénadrine	1,46	"	1,83	"	1,27	"	1,36

Il est aisé de remarquer qu'ici encore aucune concordance n'apparaît entre l'une des valeurs calculées et la valeur mesurée du moment dipolaire.

4.2.3. EXPRESSION DU MOMENT DIPOLAIRE EXPÉRIMENTAL.

Quelle que soit la série chimique concernée, le moment dipolaire expérimental n'est donc pas égal à l'un des moments calculés mais est, par contre, relié à l'ensemble des moments calculés par l'expression générale:

$$\mu_{\text{exp}}^2 = \sum_{i=1}^{i=n} \mu_i^2 x_i$$

dans laquelle le terme x_i exprime la fraction molaire des différents conformères de moment calculé μ_i .

4.2.4. ÉVALUATION DES x_i .

Pour connaître ces fractions molaires nous nous sommes adressés aux " screening " pharmacologiques caractérisant chacun des produits étudiés. Utilisant alors un code simple établi en prenant + comme unité et (+) comme demi-unité, nous avons pu dresser les tableaux XIII et XIV dans lesquels on peut relever les valeurs numériques approchées des différents x_i telles que le code pharmacologique permet de les calculer.

Tableau XIII

Composé	Références	Activité sédatrice	x_1	Activité anti-Hist.	x_2	Activité spasmod.	x_3
Alimémazine	(366-369)	++++	0,62	++	0,31	(+)	0,07
Aminopromazine	(370-372)	+	0,17	-	0,00	++++	0,83
Chlorproéthazine	(368,373-376)	+++	0,60	+	0,20	+	0,20
Chlorpromazine	(373,377-392)	++++	0,80	(+)	0,10	(+)	0,10
Cyamépromazine	(392)	++++	0,62	++	0,31	(+)	0,07
Fénéthazine	(393,394)	(+)	0,11	+++	0,66	+	0,23
Lévomépromazine	(367,368,386, 388-390,392, 395-397)	++++	0,91	-	0,00	(+)	0,09
7185 R.P.	(368,399)	(+)	0,09	-	0,00	++++	0,91
Oxoméazine	(368,369,400)	+	0,17	++++	0,83	-	0,00
Promazine	(368,386,387, 390,394 401-405)	+++	0,50	+	0,17	++	0,33
Prométhazine	(345,368,372, 373,377,380, 382,385,388, 402,406-413)	++	0,29	+++	0,42	++	0,29
3300 R.P.	(368,394,414)	+	0,16	-	0,00	++++	0,84
4914 R.P.	(414)	+	0,16	-	0,00	++++	0,84

Tableau XIV

Composé	Références	Activité sédatrice	x_1	Activité anti-Hist.	x_2	Activité spasmod.	x_3
Bromazine	(346,415-425)	+	0,17	+++	0,66	+	0,17
Chlorphénoxamine	(346,426)	(+)	0,07	+++	0,63	++	0,30
Diphénhydramine	(346,426-429)	-	0,00	+++	0,60	++	0,40
Orphénadrine	(346,430-433)	+	0,18	(+)	0,09	+++	0,73

Disposant, dès lors, de résultats numériques concernant tant μ_i que x_i , il devenait possible de calculer le moment théorique moyen qu'aurait, pour chaque drogue, le mélange hypothétique de conformères correspondant à son activité biologique et, par suite, de le comparer au moment dipolaire expérimental.

Nous avons ainsi obtenu les résultats présentés dans les tableaux XV et XVI.

Tableau XV					
Composé	$\mu_{\text{expérimental}}$			$\mu_{\text{théorique moyen}}$	
	t = 10°C	25°C	37°C	$\alpha_1', \alpha_3' = 130^\circ$	140°
Alimémazine	2,27	2,32	2,24	2,39	2,43
Aminopromazine	2,40	2,34	2,29	2,31	2,26
Chlorproéthazine	2,26	2,18	2,22	2,18	2,19
Chlorpromazine	2,20	2,25	2,20	2,22	2,25
Cyamépromazine	3,85	3,84	3,88	3,78	3,84
Fénéthazine	2,31	2,24	2,25	2,28	2,24
Lévomépromazine	2,49	2,56	2,49	2,46	2,64
7185 R.P.	2,53	2,51	2,48	2,36	2,43
Oxomémazine	6,12	6,10	6,07	5,81	5,83
Promazine	2,41	2,31	2,22	2,21	2,24
Prométhazine	2,02	2,05	2,02	2,01	1,99
3300 R.P.	2,16	2,09	2,04	2,18	2,21
4914 R.P.	3,51	3,47	3,47	3,31	3,48

Tableau XVI

Composé	$\mu_{\text{expérimental}}$	$\mu_{\text{théorique moyen}}$
	$t = 25^{\circ}\text{C}$	$\alpha_1^{\text{g}}, \alpha_3^{\text{g}} = 140^{\circ}$
Bromazine	2,35	2,35
Chlorphénoxamine	2,41	2,37
Diphénhydramine	1,38	1,33
Orphénadrine	1,46	1,45

5. CONCLUSION

En conclusion, il semble cohérent d'attribuer certaines des différentes activités biologiques des phénothiazines et des drogues qui leur sont structurellement apparentées à l'existence et au mélange de différents isomères de conformation.

C'est ainsi qu'à nos yeux l'activité antihistaminique requiert un repliement de la chaîne latérale sur le noyau cyclique ou hétérocyclique c'est-à-dire, plus exactement, une position particulière du seul azote extracyclique puisque les isomères optiques ont des activités antihistaminiques voisines (434,435).

Cette même chaîne latérale, étalée dans l'espace et cette fois dans une position définie pour tenir compte de l'influence de l'isomérisation optique sur l'activité, gouverne l'activité sédatrice ou spasmolytique selon son orientation au regard du noyau.

On ajoutera aussi que ce modèle, sans bouleverser en rien les observations expérimentales concernant les relations structure-activité relevées chez les drogues étudiées, les inclue dans un cadre beaucoup plus général et permet, en outre, de comprendre, étant donné les vitesses de diffusion à travers les membranes qui doivent nécessairement varier d'un conformère à l'autre, les différences

maintes fois notées (436) dans l'action qualitative d'une même drogue selon la voie d'introduction choisie.

Cependant, il faut toujours garder présent à l'esprit que ce modèle ne concerne que le profil clinique quantitatif non comparatif d'une drogue. Il ne définit, en effet, que la fixation sur le récepteur c'est-à-dire l'affinité ; le profil comparatif, c'est-à-dire la comparaison des intensités d'une même réponse pour plusieurs drogues, relevant, pour sa part, de l'efficacité qui est un paramètre gouverné par d'autres facteurs que les facteurs stériques.

Vu et permis d'imprimer.
Marseille le 19 novembre 1974.
Le Président,

F. BOREL

6. BIBLIOGRAPHIE

1. J.J. BONNET, Comm.Ass.annu.Soc.chim.Fr.,Marseille,1973.
2. J.J.BONNET et J.A. IBERS, J. amer.chem.Soc., 1973,95, 4829.
3. L.B.KIER, J. med.Chem., 1968,11,441.
4. O.ARUNLAKSHANA et H.O. SCHILD, Brit.J. Pharmacol.,1959, 14,48.
5. A.S.F. ASH et H.O.SCHILD, Brit.J. Pharmacol., 1966,27, 427.
6. J.W. BLACK, W.A.M. DUNCAN, C.J. DURANT, C.R. GANELLIN et E.M. PARSONS, Nature, 1972, 236, 385.
7. D.M. PATON, Histamine and Antihistamine, M. Schachter ed., Pergamon Press, Oxford, 1973,3.
8. J. BARBE, Doctorat de Spécialité, Marseille, 1972.
9. A. BERTHSEN, Ber., 1883,16,1896.
10. B.N. HALPERN, J. Allergy, 1947, 18, 263.
11. B.N. HALPERN, Bull.Soc.Chim. biol., 1947,29,309.
12. B.N. HALPERN, Arch. internation. Pharmacodyn., 1947,74, 314.
13. B.N. HALPERN et S. CRUCHAUD, C.R. Acad. Sci., 1947, 225, 1194.

14. B.N. HALPERN et R. DUCROT, C.R. Soc.biol., 1946, 140, 361.
15. B.N. HALPERN, G.PERRIN et P. DEWS, C.R. Soc.biol., 1947, 141, 1125.
16. J.SIGWALD, D.BOVET et G.DUMONT, Rev. Neuro., 1946, 78, 581.
17. D.BOVET, J. FOURNEL et P. CHARPENTIER, Thérapie, 1947, 2, 115.
18. S. COURVOISIER, J. FOURNEL, R.DUCROT, M.KOLSKY et P.KOETSCHET, Arch. internation.Pharmacodyn., 1953, 92, 305.
19. H. LABORIT, Presse Med., 1950, 58, 416.
20. H.LABORIT, P.HUGUENARD et R.ALLUAUME, Presse Med., 1952, 60, 206.
21. S.P. MASSIE, Chem.Rev., 1954, 54, 797.
22. A. LESPAGNOL, Bull.Soc. Chim. Fr., 1960, 1291.
23. J.DELAY, Neuropsychopharmacol. Proc. 5th Intern.Congress, Washington, 1966, H.Brill ed., Excerpta Med.Foundation, 1967, XV.
24. P. DENIKER, Neuropsychopharmacol. Proc. 5th. Intern. Congress, Washington, 1966, H.Brill ed., Excerpta Med. Foundation, 1967, 87.
25. J. DELAY et P. DENIKER, Psychopharmacologie, J.M. Sutter ed., Librairie Technique, Paris 1971, 115.
26. N. LINFORD-REES, Chem. Brit., 1972, 8, 109.
27. K.P. BHARGAVA et O. CHANDRA, Brit.J. Pharmacol. Chemotherapy, 1963, 21, 436.
28. K.P. BHARGAVA et O. CHANDRA, Brit.J. Pharmacol. Chemotherapy, 1964, 22, 154.
29. H. WUNDERLICH, Mitt.dstsch. Pharm. Gesselsch., 1964, 34, 210 (in Arch. Pharm., 1964, 297 N°11).
30. S. GABAY et S.R. HARRIS, Top.med. Chem., 1970, 3, 57.
31. R. CAHEN, C.R. Soc.biol., 1967, 161, 2441.
32. H.H.MANTSCH et J. DEHLER, Canad.J.Chem., 1969, 47, 3173.
33. H. VANDERHAEGHE, V.CLAESEN et P. KOLOSZY, Boll. Chim.farm., 1962, 101, 762.

34. U.HOERLEIN, K.H.RISSE et W.WIRTH, Med.Chem., Abhandl. Med.Chem. Forschungsstaetten Farbenfabriken Bayer, 1963, 7, 79(C.A., 61, 1128 h).
35. H. HIPPIUS, Anglo.German med.Rev., 1965, 2, 634 (C.A., 64, 16460 f).
36. S.GABAY et S.R. HARRIS, Neuropsychopharmacol.Proc. 5th Intern.Congress, Washington, 1966, H.Brill.ed., Excerpta Med. Foundation, 1967, 1180.
37. C. SCHECKEL, Mod. Probl. Pharmacopsychiat., 1969, 2, 1.
38. J. FOUCHÉ et S. COMBRISSE, Bull. Soc.chim. Fr., 1973, 1693.
39. J. MEUNIER, F.LETERRIER, B.VIOSSAT, J.CAPETTE et P.DOZOU, Agrossologie, 1968, 9, 37.
40. M.RAILEANU, M.OLTEANU, I.RADULIAN, C.VOLARESCHI, A.TURCU et H. CALDARARU, Rev. roumaine Chim., 1971, 16, 1269.
41. M. KAMIYA et Y. AKAHORI, Chem.Pharm. Bull., 1972, 20, 117.
42. G. KARREMAN, I.ISENBERG et A. SZENT-GYÖRGYI, Science, 1959, 130, 1911.
43. B. PULLMAN et A. PULLMAN, Biochim. biophys. Acta, 1959, 35, 535.
44. F. GUTMANN et A. NETSCHEY, Nature, 1961, 191, 1390.
45. D.R. KEARNS et M. CALVIN, J. chem.Phys., 1961, 34, 2026.
46. M.K. ORLOFF et D.D. FITTS, Biochim. biophys. Acta, 1961, 47, 596.
47. D. GAGNAIRE, H.LEMAIRE, H. RASSAT et P.SERVOZ-GAVIN, C.R. Acad. Sc., 1962, 255, 1441.
48. F. GUTMANN et A. NETSCHEY, J. chem.Phys., 1962, 36, 2355.
49. M. KINOSHITA, Bull. chem.Soc. Japan, 1962, 35, 1609.
50. L.H. PIETTE et I.S. FORREST, Biochim. biophys. Acta, 1962, 57, 419.
51. D.W. SCHIESER et L.D. TUCK, J. pharm.Sci., 1962, 51, 694.
52. L.E. LYONS et J.C. MACKIE, Nature, 1963, 197, 589.
53. F.H. MERKLE, C.A. DISCHER et A. FELMEISTER, J. pharm. Sci., 1964, 53, 965.

54. S.H. SNYDER et C.R. MERRIL, Proc. nation. Acad.Sci., 1965, 54, 258.
55. R. FOSTER et P. HANSON, Biochim. biophys. Acta, 1966, 112, 482.
56. C.R. MERRIL, S.H. SNYDER et D.F. BRADLEY, Biochim. biophys. Acta, 1966, 118, 316.
57. F. GUTMANN et H. KEYZER, J. chem.Phys. 1967, 46, 1969.
58. A. FULTON et L.E. LYONS, Austral. J. Chem., 1967, 20, 2267.
59. M.A. SLIFKINE et A.C. ALLISON, Nature, 1967, 215, 949.
60. Y. SASAKI et M. SUZUKI, Chem. pharm. Bull., 1968, 16, 958.
61. T.KITAGAWA, J. molec.Spectr., 1968, 26, 1.
62. N.TYUTYULKOV, D.SIMOV et S. STOYANOV, Dokl.Bolg.Akad. Nauk., 1970, 23, 1095 (C.A., 74, 41728 q).
63. M.J. MERCIER et P.A. DUMONT, Chim.ther., 1971, 6, 274.
64. A. BRAU, J.P. FARGES et F. GUTMANN, Electrochim. Acta, 1972, 17, 1803.
65. M.J.MERCIER et P.A. DUMONT, J. Pharm. Pharmacol., 1972, 24, 706.
66. M.SAUCIN et A. VAN DE VORST, Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 2673.
67. D. SIMOV, L.KAMENOV et S.STOYANOV, Khim. geterocikl. Soedin. Latv. S.S.R., 1973, 4, 497 (C.N.R.S., 34, 170, 34253).
68. F. GUTMANN, L.C. SMITH et M.A. SLIFKINE, The Phenothiazines and Structurally related Drugs, 3rd, Intern. Congress, Rockville, 1973, I.S. Forrest, C.J. Carr et E. Usdin eds., Raven Press, N.Y., 1974.
69. T. BERTI et M. FERRARI, Atti. Ist. veneto Sci. Lettere ed. Arti. Classe Sci. mat.nat., 1958-59, 117, 173 (C.A., 54, 15666e).
70. A. CERLETTI, M.STREIT et M. TAESCHLER, Arzneimittel-Forsch., 1962, 12, 964.
71. J.M. VAN NUETEN, Thèse Univ. Sciences, Paris, 1962.
72. M.GORDON, L.COOK, D.H. TEDESCHI et R.E. TEDESCHI, Arzneimittel-Forsch., 1963, 13, 318.

73. H.L. SHARMA, S.P. BANERJEE, V.N. SHARMA et R.L. MITAL, Ann.Soc. scientif. Bruxelles, 1970, 84, 55.
74. A.S.HORN et S.H. SNYDER, Proc. nation. Acad. Sci., 1971, 68, 2325.
75. E. RAMIREZ, Neuropsychopharmacol. Proc. 5th Intern. Congress, Washington, 1966, H.Brill ed., Excerpta Med. Foundation, 1967, 1164.
76. E.J. FELLOWS et L. COOK, Psychotropic Drugs, S.Garattini et V. Ghetti eds., Elsevier, Amsterdam, 1957, 397.
77. C. CASAGRANDE, A.GALLI, R. FERRINI et G. MIRAGOLI, Arzneimittelforsch., 1971, 21, 808.
78. H. FENNER, Arch. Pharm. Deutsch., 1971, 304, 36.
79. E. THOMAS, Pharmazie, 1971, 26, 177.
80. J. SCHMITT, J. BOITARD, P. COMOY, A. HALLOT et M. SUQUET, Bull. Soc. chim. Fr., 1957, 938.
81. M.W. PARKES, Tranquillizers, Progress in medicinal chemistry, 1961, Butterworth, London, vol.1, 72.
82. W.B. MAC KEON, Arch. internat. Pharmacodyn., 1963, 146, 374.
83. P.A.J. JANSSEN, IVe Réunion du Collège international de Neuropsychopharmacologie, Birmingham, 1964.
84. M. GORDON, P.N. CRAIG et C.L. ZIRCLE, Adv. in chem. Series, A.C.S., Washington, 1964, 140.
85. A.L. GREEN, J. pharm. Pharmacol., 1967, 19, 207.
86. P.A.J. JANSSEN, 158 th National Meeting of the A.C.S., 1969.
87. V.N. SHARMA, N.S. PANCHOLI et H.L. SHARMA, Indian J. Exp. Biol., 1971, 9, 172.
88. J. TAMARIT-TORRES, Anales Inst. Farmacol.esp., 1955, 4, 141.
89. G.J. MARTIN, R. BRENDDEL et J.M. BEILER, Arzneimittelforsch., 1956, 6, 408.
90. A. BURGER, Proc. 1st Intern. Pharmacol. Meeting, 1961, Stockholm, B. Uvnas ed., Pergamon Press, 1963, vol.7, 35.

91. J. HAMACHER et G. HILDEBRANDT, *Arzneimittel-Forsch.*, 1964, 14, 977.
92. F. ADENAUER et J. HAMACHER, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 1967, 257, 260.
93. G.G. BRUNE, H.H. KOHL, W.G. STEINER et H.E. HIMWICH, *Biochem., Pharmacol.*, 1963, 12, 679.
94. I.P. LAPIN et E.L. SHCHELKUNOV, *Trudy Leningrad Nauch Issledovat Psikhonevrol.Inst.*, 1968, 45, 130 (C.N.R.S., 30, 170, 29329).
95. L. WELIN, F. MAINARD et C. AMORY, *C.R. Acad. Sci.*, 1973, série D, 277, 247.
96. O. HORNYKIEWICZ, H. EHRINGER et K. LECHNER, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 1961, 241, 198.
97. J.B. VAN DER SCHOOT, E.J. ARIENS, J.M. VAN ROSSUM et J.A.T.M. HURKMANS, *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, 12, 902.
98. A. CARLSSON et M. LINDQUIST, *Acta Pharmacol.*, 1963, 20, 140.
99. A. PLETSCHER, *Neuropsychopharmacol. Proc. 5th Intern. Congress, Washinton, 1966*, H. Brill ed. Excerpta Medica Foundation, 1967, 571.
100. J.M. VAN ROSSUM, *Arch. internation. Pharmacodyn.*, 1966, 160, 492.
101. J.M. VAN ROSSUM, *Neuropsychopharmacol. Proc. 5th Intern. Congress, Washington, 1966*, H. Brill ed., Excerpta Medica Foundation 1967, 321.
102. H. NIBACK et G. SEDWALL, *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1968, 162, 294.
103. J. VETULANI, *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 1969, 23, 661 (C.A., 72, 29948 n).
104. N.E. ANDEN, S.G. BUTCHER, H. CORRODI, K. FUXE et U. UNGERSTEDT, *Europ. J. Pharmacol.*, 1970, 11, 303.
105. V. FLORIO et V.G. LONGO, *Neuro. pharmacol.*, 1971, 10, 45.
106. A.S. HORN, J.T. COYLE et S.H. SNYDER, *Molec. Pharmacol.*, 1971, 7, 66.
107. J. LAPORTE, *Quim. Ind.* 1971, 17, 33 (C.A., 74, 138866 w).

108. H. NIBACK et G. SEDWALL, Psychopharmacol., 1972, 26, 155.
109. E.J. LIEN, G.L. TONG, J.T. CHOU et L.L. LIEN, J. pharm. Sci., 1973, 62, 246.
110. S. MATTHYSE, Feder. Proc., 1973, 32, 200.
111. I.S. FORREST et F.M. FORREST, Exptl. Med. Surg., 1963, 21, 237.
112. P.S. GUTH et M.A. SPIRITES, Intern. Rev. Neurobiol., 1964, 7, 231.
113. T.S.S. MAO et J.J. NOVAL, Biochem.Pharmacol., 1966, 15, 501.
114. J.I. HUBLARD, S.F. JONES et E.M. LANDAU, J.Physiol., 1968, 194, 355.
115. H.E. SANDBERG et L.H. PIETTE, Agressologie, 1968, 9, 59.
116. N. NAMBU, T. NAGAI et H. NOGAMI, Chem. pharm. Bull., 1971, 19, 808.
117. N. NAMBU, T. NAGAI et H. NOGAMI, Chem. pharm. Bull. 1971, 19, 1058.
118. J. FRANCOIS et J. FEHER, Exp. Eye Res., 1972, 14, 65.
119. F. LETERRIER, J. CANVA, J.F. MARRIAUD et J.M. CALLOUD, C.R. Acad. Sci., 1972, série D, 274, 2094.
120. I. MORIGUCHI, S. FUSHIMI, R. UMEHARA et N.KANENIWA, Chem. pharm. Bull., 1972, 20, 834.
121. B. SCHREIBER et G. RICHERT, C.R. Acad. Sci., 1972, série C, 275, 1467.
122. F. LETERRIER, F. RIEGER et J.F. MARIAUD, J. Pharmacol. expt. Therap., 1973, 186, 609.
123. F. LETERRIER et C. THIERY, The Phenothiazines and Structurally related Drugs, 3rd Intern. Congress, Rockville 1973, I.S. Forrest. C.J. Carr et E. Usdin eds., Raven Press, N.Y., 1974.
124. G. BLANCHET, Lyon pharm., 1974, 25, 155.
125. G.F. AZZONE, A. AZZI, C.ROSSI et G. MILIC, Biochem.Z., 1966, 345, 322.
126. P.F. DUGGAN, Europ.J. Pharmacol., 1971, 13, 381.
127. A. FELMEISTER, J. pharm. Sci., 1972, 61, 151.
128. F. VILLALONGA, E. FRIED et J.A. IZQUIERDO, Arch. inter-nation.Pharmacodyn., 1961, 130, 260.

129. A.D. BANGHAM, K.R. REES et V. SHOTLANDER, *Nature*, 1962, 193, 754.
130. P.M. SEEMAN et H.S. BIALY, *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, 1181.
131. G. ZOGRIFI et D.E. AUSLANDER, *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 1313.
132. A.T. FLORENCE, *Adv. in colloïd. Interface Sci.*, 1968, 2, 115.
133. G. ZOGRIFI et M.V. MUNSKI, *J. pharm.Sci.*, 1970, 59, 819.
134. C.H. NIGHTINGALE, M.TSE et E.I. STUPAK, *J. pharm. Sci.*, 1972, 61, 1498.
135. E.F. DOMINO, R.D. HUDSON et G. ZOGRIFI, *Drugs affecting the CNS*, A. Burger ed., Dekker inc. N.Y., 1968, vol.2, 327.
136. A.T. FLORENCE et R.T. PARFITT, *J. phys. Chem.*, 1971, 75, 3554.
137. M.H. KITLER et P. LAMY, *Pharm. Acta Helv.*, 1971, 46, 483.
138. G.M. ALLENBY et H.B. COLLIER, *Canad. J. med. Sci.*, 1952, 30, 549.
139. D.C. BORG et G.C. COTZIAS, *Feder. Proc.*, 1958, 17, 430.
140. M.J.R. DAWKINS, *Biochem. J.*, 1959, 72, 204.
141. K. YAGI, T. NAGATSU et T. OZAWA, *Nature*, 1959, 184, 982.
142. D.C. BORG et G.C. COTZIAS, *Feder. Proc.*, 1960, 19, 248.
143. G.C. COTZIAS et D.C. BORG, *Res. Publ., Assoc. Res. Nervous Mental Disease*, 1960, 40, 337.
144. V.I. DOBRYNINA, *Trudy Stavropol'sk Sel'skokhoz, Inst.*, 1960, 57 (C.A., 56, 1972 b).
145. K. YAGI, T.OZAWA et T.NAGATSU, *Biochem. biophys. Acta*, 1960, 43, 310.
146. D.C. BORG, *Feder. Proc.*, 1961, 20, supp. 10, 104.
147. M.B. CHENOWETH, *Feder. Proc.*, 1961, 20, suppl. 10, 125.
148. J.C. CRAIG et M.E. TATE, *Fortschr. Arzneimittel-Forsch.*, 1961, 3, 75.
149. J.A. BAIN et S.E. MAYER, *Annu.Rev.Pharmacol.*, 1962, 2, 37.

150. D.C. BORG et G.C. COTZIAS, Proc. nation. Acad. Sci., 1962, 48, 617.
151. V.N. CHIKVAIDZE, Tret'ya Vses Konf. po Biokhim. Nervnoi Sistemy Akad Nauk Arm. SSR. Inst. Biokhim. Sb. Dokl. Erevan, 1962, 181 (C.A., 60, 15020 h).
152. K.I. GAVRILOVA, Trudy Stavropol'sk Sel'skokhoz. Inst., 1962, p.101 (C.A., 62, 7012 e).
153. P.W. DAVIS et T.M. BRODY, Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 703.
154. S. GABAY et S.R. HARRIS, Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 317.
155. J. GIELEN, Ann. Biol. clin., 1966, 24, 451.
156. J.E. MARUCHIN, Farm. Polska, 1966, 22, 177.
157. A. MORACZEWSKI et R.C. ANDERSON, J. Histochem. Cytochem., 1966, 14, 64.
158. M. RUBIN et A. SLONICKI, Neuropsychopharmacol. Proc. 5th Intern. Congress, Washington, 1966, H. Brill ed., Excerpta Medica Foundation, 1967, 661.
159. S. GABAY et S.R. HARRIS, Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 803.
160. V. TORJESCU et Tr. SEVERIN, Farmacia, 1967, 15, 741.
161. M. WOLLEMAN, Agressologie, 1967, 8, 419.
162. S. GABAY et S.R. HARRIS, Agressologie, 1968, 9, 79.
163. V. TORJESCU, Ann. pharm. fr., 1968, 26, 311.
164. M. WOLLEMAN et H. LABORIT, Agressologie, 1968, 9, 91.
165. D.N. TELLER, R.W. KANE, R. SONOFF et R.A. PASSIVATER, Proc. Intern. Conf. Lumin., F. Williams ed., North Holland Pub., 1969, 470.
166. H. FENNER, Arzneimittel-Forsch., 1970, 20, 1815.
167. T. HATTORI, Gifu Daigaku Igakubu Kiyo, 1970, 18, 325, (C.A., 75, 512 s).
168. S.A. MILLARD, Biochim. biophys. Acta, 1970, 216, 439.
169. A. NAGY et M. WOLLEMAN, Agressologie, 1970, 11, 327.
170. P. CZERNIAK et D. BENHAÏM, Arch. Neurol., 1971, 24, 555.
171. J.E. MARUCHIN, Acta Pol. Pharm., 1972, 29, 85.
172. E. ARRIAGA-ARMENTA et G. CERVANTES-LEON, Medicina, 1973, 53, 564.

173. E. KOROS, Kem. Kozlem., 1973, 40, 79 (C.A., 80, 92077 h).
174. W. ZUKEL, J. Econ. Ent., 1944, 37, 796.
175. L.G. ABOOD et L. ROMANCHEK, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 66, 812.
176. G. TONINI et G. DALL'OLIO, Farmaco, ed. Sci., 1958, 13, 611.
177. T. AKERA et T.M. BRODY, Mol. Pharmacol., 1970, 6, 557.
178. R.H. GUBITZ, T. AKERA et T.M. BRODY, Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 1229.
179. C.M. GOOLEY, H. KEYSER et F. SETCHELL, Nature, 1969, 223, 80.
180. L. LEVY, T. TOZER, L. TUCK et D. LOVELAND, J. med. Chem., 1972, 15, 898.
181. Y. KASE, T. YUIZONO et M. MUTO, J. med. Chem., 1963, 6, 118.
182. D.M. PATON et E.J. ZAIMIS, Pharmacol. Revs., 1962, 4, 219.
183. L. AUDIER, M. AZZARO, A. CAMBON et R. GUEDJ, Bull. Soc. chim., Fr., 1968, 1013.
184. C.J. FRITCHIE Jr. et B.L. TRUS, Chem. Comm., 1968, 833.
185. J.J.H. MAC DOWELL, Acta crystallogr. B, 1969, 25, 2175.
186. L. KAMENOV et D. SIMOV, God. Sofii Univ. Khim. Fak., 1969-70, 64, 111 (C.A., 78, 147194 k).
187. M.D. SADHNANI, N.L. AGARWAL et R.L. MITAL, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 1973, 21, 873 (C.A., 80, 64877 a).
188. J. BARBE, J-P. GALY et J. HURWIC, Ann. pharm. fr., 1972, 30, 665.
189. M. BRUNAUD, J. SCHMITT, M. AUROUSSEAU et J. NAVARRO, J. Physiol., 1957, 49, 67.
190. J. BARBE, Labo. Pharma., 1971, 43.
191. Y.I. VIKHLYAEV, Uchenye Zapiski Inst. Farmakol. i Khimioterapii, Akad. Med. Nauk SSSR., 1958, 1, 27 (C.A., 54, 23039 h).
192. C. BIANCHI, Bull. Chim. farm., 1966, 105, 26.
193. E.J. ARIENS, Molecular Pharmacology, Acad. Press, N.Y., 1964, vol. 1.
194. J. LECOMTE, C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 1972.

195. W. PERKOW, *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, 10, 1020.
196. W. PERKOW, *Arzneimittel-Forsch.*, 1962, 12, 1185.
197. M. BRUNAUD, V. SEGAL, J. NAVARRO et M. AUROUSSEAU, *Archiv. internation. Pharmacodyn.*, 1959, 119, 367.
198. D.M. AVIADO, *J. pharm. Sci.*, 1962, 51, 191.
199. H. FRIEBEL, H. FLICK et C. REICHLE, *Arzneimittel-Forsch.*, 1954, 4, 171.
200. J.M. RITCHIE et P. GREENGARD, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1961, 133, 241.
201. K. HIROSE et Y. OGAWA, *Shionogi Kenkyûsho Nempô*, 1957, 7, 517 (C.A., 52, 9419 d).
202. E.A. SPALVA, *Farmakol. i Toksikol. S.S.S.R.*, 1964, 27, 189 (C.N.R.S., 26, 7, 6099).
203. P.S. PORTOGHESE, *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1970, 10, 51.
204. A.H. BECKETT, *Proc. 1st Intern. Pharmacol. Meeting*, 1961, Stockholm, B. Uvnas ed., Pergamon Press, Oxford, 1963, Vol. 7, 5.
205. A.H. BECKETT, N.J. HARPER et J.W. CLITHEROW, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1963, 15, 362.
206. E.J. ARIENS et A.M. SIMONIS, *Ann. N.Y. Acad.Sci.*, 1967, 144, 842.
207. A.H. BECKETT, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1967, 144, 675.
208. M. MARTIN-SMITH, G.A. SMAIL et J.B. STENLAKE, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 561.
209. R.B. BARLOW, F.M. FRANKS et J.D.M. PEARSON, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 24, 753.
210. K.I. MELVILLE, *Histamine and Antihistamine*, M.Schachter ed., Pergamon Press, Oxford, 1973, 127.
211. N.D. LEVINE et V. IVENS, *Amer.J. Vet. Res.*, 1954, 15, 349.
212. J.C. CRAIG, M.E. TATE, G.P. WARWICK et W.P. ROGERS, *J. med. pharm. Chem.*, 1960, 11, 659.
213. L. MICHAELIS, *J. Biol. Chem.*, 1931, 92, 211.
214. T.N. TOZER et L.D. TUCK, *J. pharm. Sci.*, 1965, 54, 1169.
215. L.D. TUCK, T.N. TOZER et J.C. CRAIG, *Agressologie*, 1968, 9, 51.

216. T.N. TOZER, L.D. TUCK et J.C. CRAIG, J. med. Chem., 1969, 12, 294.
217. Y. IIDA, Bull. chem. Soc. Jap. 1971, 44, 663.
218. J. LEGHEAND, G. CUISINAUD, M.SOLAL-SECCIA et A. CIER, Ann. pharm.fr., 1973, 31, 613.
219. J.E. BLOOR, B.R. GILSON, R.J. HAAS et C.L. ZIRCLE, J. med. Chem., 1970, 13, 922.
220. A. FULTON et L.E. LYONS, Austral. J. Chem., 1968, 21, 873.
221. F. GUTMANN et H. KEYZER, Agressologie, 1968, 9, 27.
222. M. ROUILLARD, Doctorat ès Spécialité, Nice, 1973.
223. N.G. LORDI et J.E. CHRISTIAN, J. amer. pharm. Assoc., 1956,45, 300.
224. M.H. KITLER et P. LAMY, Pharm. Acta Helv., 1971, 46,483.
225. A.L. GREEN, J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19,10.
226. H. GILMAN et D.A. SHIRLEY, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 888.
227. U.I.C.P.A., Bull. Soc. chim.Fr., 1958,1207.
228. J.G. KIRCHNER, Thin Layer Chromatography, Interscience N.Y., 1967.
229. P. CORDIER et J. DUPONTREUE, Boll.Chim.farm., 1962,101. 462.
230. J. DUPONTREUE, Thèse Univ. Pharm., Strasbourg, 1963.
231. A. NOIRFALISE, J. Chromatogr., 1960,19, 68.
232. M. SARSUNOVA, B.KAKAC, V.SCHWARZ, V. MALY et J.PROTIVA, Pharmazie, 1966, 21, 752.
233. J. BLAZEK, Pharmazie, 1967, 22, 129.
234. H. GERLACH, Pharmazie, 1967, 22, 651.
235. J.J. ANTKOWIAK et A.L. SPATORICO, J. Chromatogr., 1967, 29,277.
236. J. BAUMLER et S. RIPPSTEIN, Pharm. Acta Helv., 1961, 36, 382.
237. W.VON PAULUS, W.HOCH et R. KEYMER, Arzneimittel-Forsch., 1963, 13, 609.
238. A. NOIRFALISE et M.H. GROSJEAN, J. Chromatogr., 1964, 16,236.

239. Z. MARGAZINSKI, R. DANIELAK, T. POMAZANSKA et
H. RAFALOWSKA, *Acta Pol. Pharm.*, 1964, 21, 253.
240. M. VALIMAMOD, Thèse Univ. Pharm., 1965, Marseille.
241. R. NEIDLEN, H. HAGEMANN, U. SALZMANN, *Deutsch. Apoth.*,
1966, 18, 265.
242. P. SCHWEDA, *Anal. Chem.*, 1967, 39, 1019.
243. N.W. FIKE, *Anal. Chem.*, 1966, 38, 1697.
244. J.J. THOMAS et L. DRYON, *J. Pharm. Belg.*, 1967, 22, 163.
245. P.N. MOZA et G.S. KHAJURIA, *J. Chromatogr.*, 1966, 24, 261.
246. J.P. COMER et I. COMER, *J. pharm. Sci.*, 1967, 56, 413.
247. J. BARBE, *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, 1970, 19, 11.
248. H.J. MAC DONALD, R.J. LAFFE, E.P. MARBACH, R.H. SPITZER
et M.C. URBIN, *Chim. Chem.*, 1953, 5, 35.
249. H.J. MAC DONALD, J.L. FORESMAN et E.W. BERMES, *Proc. Soc.
exper. Biol. Med.*, 1957, 94, 493.
250. H.J. MAC DONALD et R.H. SPITZER, *Circul. Res.*, 1953, 1,
396.
251. H.J. MAC DONALD, M.C. URBIN et M.B. WILLIAMSON, *J.
Colloid. Sci.*, 1951, 6, 236.
252. L.N. WERUM, H.T. GORDON et W. THORNBURG, *J. Chromatogr.*,
1960, 3, 125.
253. T.J. MEELINGER et C.E. KEELER, *J. pharm. Sci.*, 1962, 51,
1169.
254. B.G. JOHANSSON et L. RYMO, *Acta. chem. Scand.*, 1962, 16,
2067.
255. B.G. JOHANSSON et L. RYMO, *Acta. chem. Scand.*, 1964, 18,
217.
256. A.A. GUNDYREV, N.S. NAMETKINE et A.V. TOPCHIEV, *Dok.
Akad. Nauk S.S.S.R.*, 1958, 121, 1031.
257. W.M. HESTON et C.P. SMYTH, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, 72,
99.
258. A.A. MARYOTT et E.R. SMITH, *Table of Dielectric Constants
of pure liquids*, N.B.S., Washington, 1951.
259. F. FAIRBROTHER, *J. chem. Soc.*, 1948, 1051.
260. R. MECKE, R. JOECKLE et G. KUNGENBERG, *Z. Elektrochem.*,
1962, 66, 239.

261. J. HURWIC, S. MACZYNSKI, C. MROWIEC, Roczniki Chem., 1967, 41, 1825.
262. R. MECKE et K. ROSSWOG, Z. Elektrochem., 1956, 60, 47.
263. J. HURWIC, S. MACZYNSKI et W. STARCZEWSKI, Roczniki chem., 1968, 42, 1335.
264. R. MECKE et H. GECHT, Z. Elektrochem., 1958, 62, 500.
265. I.F. HALVERSTADT et W.D. KUMLER, J. amer. chem.Soc., 1942, 64, 2988.
266. E.A. GUGGENHEIM, Trans. Faraday Soc., 1949, 45, 714.
267. J.W. SMITH, Trans. Faraday Soc., 1950, 46, 394.
268. D. RINALDI, J-L. RIVAIL et J. BARRIOL, Theoret.chim. Acta, 1971, 22, 291.
269. J-M. DUMAS, A. COHEN et M. GOMEL, Bull. Soc.chim.Fr., 1972, 1340.
270. E. BERGMANN, L. ENGEL et S. SANDOR, Z. physik. Chem.B, 1930, 10, 397.
271. C.P. SMYTH et W.S. WALLS, J. amer. chem.Soc., 1932, 54, 3230.
272. G.C. HAMPSON, R.H. FARMER et L.E. SUTTON, Proc.Royal Soc., A, 1934, 143, 147.
273. L.E. SUTTON et G.C. HAMPSON, Trans. Faraday Soc., 1935, 31, 945.
274. N.J. LEONARD et L.E. SUTTON, J. amer.chem.Soc., 1948, 70, 1564.
275. M.J. ARONEY, L.R. FISHER et R.J.W. LE FÈVRE, J. chem. Soc., 1963, 4450.
276. M.J. ARONEY, R.J.W. LE FÈVRE et J.D. SAXBY, J. chem.Soc., 1965, 571.
277. G.P. KRUTETSKAYA et Y.K. SIRKINE, Zh.strukt. Khim., 1966, 7, 622 (C.A., 65, 17832 e).
278. E. BERGMANN et M. TSCHUDNOWSKY, Z.physik Chem. B, 1932, 17, 107.
279. M. ROLLA, M.SANESI et G. LEANDRI, Ann.Chim., 1952, 42, 664.
280. M. ROLLA et M. SANESI, Ric. scientif. AII, 1961, 31, 43.
281. M.SANESI et M. LAZZARONE, Ric.scientif.AII, 1963, 33, 299.

282. S.K.K.JATKAR et C.M. DESHPANDE, J. Univ. Poona Sci. Technol., 1954, 48 (C.A., 49, 15316 g).
283. C.W.N. CUMPER et A.P. THURSTON, J. chem.Soc.B, 1971, 422.
284. A.D. BUCKINGHAM et R.J.W. LE FÈVRE, J. chem. Soc., 1952, 1932.
285. R.J.W. LE FÈVRE, B.J. ORR et G.L.D. RITCHIE, J. chem. Soc., 1965, 2499.
286. C.P.SMYTH, Dielectric Behavior and Structure, Mac Graw Hill, N.Y, 1955.
287. A.E. LOUTSKII, L.A. KOCHERGINA et P.M. BUGAÏ, Zh. obshch. Khim., 1963, 33, 985 (C.A., 59, 7335 c).
288. M. ARONEY et R.J.W. LE FÈVRE, J. chem. Soc., 1958, 3002.
289. M. ARONEY, G.M.HOSKINS et R.J.W. LE FÈVRE, J. chem. Soc. B, 1968, 1206.
290. G.P. SMYTH, J. phys. Chem., 1937, 41, 209.
291. L. ORGEL, T. COTTRELL, W.DICK et L. SUTTON, Trans. Faraday Soc., 1951, 47, 113.
292. C.W.N. CUMPER, Tetrahedron, 1969, 25, 3131.
293. R.J.W. LE FÈVRE et P. RUSSEL, Trans. Faraday Soc., 1947, 43, 374.
294. P. TRUNEL, C.R. Acad. Sci., 1935, 200, 557.
295. J. BARBE, J-P. GALY et J. HURWIC, C.R. Acad. Sci., 1971, série C, 273, 98.
296. R.E. PENN et J.E. BOGGS, J. chem. Phys., 1973, 59, 4208.
297. T. SATO, Y. TAKAHASHI et K. YABE, Bull. chem.Soc.Japan, 1967, 40, 298.
298. R. SOWADA, J.prakt. Chem., 1969, 311, 228(C.A., 71, 8056 j).
299. Y. TOSHIYASU, Y.TANIGUCHI, K.KIMURA, R.FUJISHIRO, M.YOSHIHARA, N. TAGAKI et S.OAE, Bull. chem. Soc.Japan, 1969, 42, 1878.
300. V. BALIAH et S.SHANMUGANATHAN, Trans. Faraday Soc., 1959, 55, 232.
301. L. ANGIOLINI, R.P. DUKE, R.A.Y. JONES et A.R. KATRITZKY, J. chem.Soc.Perkin II, 1972, 674.

302. P. MARSAU, *Acta crystallogr. B*, 1971, 27, 42.
303. N.I. WAKAYAMA, *Bull. chem.Soc.Japan*, 1971, 44, 2847.
304. J.J.H. MAC DOWELL, *The Phenothiazines and Structurally related Drugs*, 3rd intern. Congress, Rockville, 1973, I.S. Forrest, J.C. Carr et E. Usdin eds., Raven Press, N.Y., 1974.
305. J.D. BELL, J.F. BLOUNT, O.V. BRISCOL et H.C. FREEMAN, *Chem.Comm.*, 1968, 1656.
306. P. MARSAU, J. HOUSTY et J. MARTINEZ, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, série C, 265, 1311.
307. B. BUSETTA et P. MARSAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, série C, 266, 692.
308. C. ESCOBAR, P. MARSAU et J. CLASTRE, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, série C, 267, 1399.
309. Y. CAM et P. MARSAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1970, série C, 270, 309.
310. P. MARSAU et M-R.CALAS, *Acta crystallogr. B*, 1971, 27, 2058.
311. M-R. DORIGNAC-CALAS et P. MARSAU, *C.R. Acad.Sci.*, 1972, série C, 274, 1806.
312. P. MARSAU et J. GAUTHIER, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, série C, 274, 1915.
313. P. MARSAU et Y. CAM, *Acta crystallogr. B*, 1973, 29, 280.
314. L.O. BROCKWAY et H.O. JENKINS, *J. amer. chem.Soc.*, 1936, 58, 2036.
315. N.M. CULLINANE et W.T. REES, *Trans. Faraday Soc.*, 1940, 36, 507.
316. R.G. WOOD, C.H. MAC CALE et G. WILLIAMS, *Phil.Mag.*, 1941, 31, 71.
317. H. FENNER et H. MÖCKEL, *Tetrahedron Letters*, 1969, 2815.
318. P. MARSAU, J-P. BIDEAU et J. HOUSTY, *Chim. therap.*, 1969, 4, 416.
319. M. AZZARO, *Journées Inform. Applic. Informatique Rech. pharm., Droit et Pharmacie*, Paris, 1970.
320. H. FENNER, *Tetrahedron Letters*, 1970, 617.
321. G. MAVEL, in 319.

322. M.J. ARONEY, G. CLEAVER, R.J.W. LE FÈVRE et R.K. PIERENS, J. chem.Soc. B, 1971, 82.
323. M. KAMIYA, Bull. chem.Soc.Japan, 1972, 45, 1589.
324. M.C. MALMSTROM et A.W. CORDES, J. Heterocycl. chem., 1973, 10, 715.
325. Y. KOGA, H.TAKAHASHI et K. HIGASI, Bull. chem.Soc. Japan, 1973, 46, 3359.
326. H. FENNER, The Phenothiazines and Structurally related Drugs, 3rd intern. Congress, Rockville, 1973, I.S. Forrest, E.J. Carr et E. Usdin eds., Raven Press, N.Y., 1974.
327. J-P. MALRIEU et B. PULLMAN, Theoret. chim. Acta, 1964, 2, 293.
328. B. PULLMAN, Agressologie, 1968, 9, 19.
329. J-L. COUBEILS et B. PULLMAN, Theoret. chim. Acta, 1972, 24, 35.
330. M. AZZARO, A. CAMBON, F. GOUZO et R. GUEDJ, Bull.Soc. chim. Fr., 1967, 1977.
331. C. THIERRY, J. CAPETTE, J. MEUNIER et F. LETERRIER, J. Chim. phys., 1969, 66, 134.
332. R.L. MITAL, S.K. JAIN, M.AZZARO, A. CAMBON et J-P.ROSSET, Bull. Soc. chim. Fr., 1970, 2195.
333. J.L. HERMANN Jr., Thèse Case Western Reserve Univ., 1970 (D.A.,B, 1971, 32, 167).
334. N.S. ANGERMAN et S.S. DANYLUK, Org. magnet. Resonance, 1972, 4, 895.
335. L. PAULING, Structural Chemistry and molecular Biology, A. Rich et N. Davidson eds. W.H. Freeman, San Francisco, 1968.
336. S. ARCHER, A.M. LANDS et T.R. LEWIS, J. med. pharm. Chem., 1962, 5, 423.
337. E.E. SMISSMAN, W.L. NELSON, J.B. LAPIDUS et J.L. DAY, J. med. Chem., 1966, 9, 458.
338. C.Y. CHIOU, J.P. LONG, J.G. GANNON et P.D. ARMSTRONG, J. Pharmacol. exper. Therap., 1969, 166, 243.
339. H. FENNER, Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol., 1970, 3, 332.

340. P.S. PORTOGHESE, J. pharm. Sci., 1971, 60, 806.
341. J.J. KAUFMAN et E. KERMAN, The Phenothiazines and Structurally related Drugs, 3rd intern. Congress, Rockville, 1973, I.S. Forrest, E.J. Carr et E.Usdin eds., Raven Press, N.Y., 1974.
342. G. RIEVESCHL, U.S.P. 2 421 714, 18.4.44.
343. E.R. LOEW, M.E. KAISER et V. MOORE, J. Pharmacol. exper. Therap., 1945, 83, 120.
344. T.K. MUSTAFINA, Farmakol.i Toksikol., 1970, 33, 23 (C.A., 72, 119840 a).
345. C.A. WINTER, J. Pharmacol. exper. Therap., 1948, 94, 7.
346. C.R. ENSOR, D. RUSSEL et G. CHEN, J. Pharmacol. exper. Therap., 1954, 112, 318.
347. W.Th. NAUTA, R.F. REKKER et A.F. HARMS, Proc. 3rd intern. Pharmacol. Meeting, Sao Paulo, 1966, Pergamon Press, Oxford, 1968, 7, 305.
348. R.F. REKKER, H. TIMMERMAN, A.F. HARMS et W.Th.NAUTA, Chim. therap., 1972,7, 279.
349. W. den BESTEN, D. MULDER, A.B.H. FUNCKE et W.Th. NAUTA, Arzneimittel-Forsch., 1970, 20, 538.
350. C. VAN der STELT, A.B.H. FUNCKE et W.Th. NAUTA, Arzneimittel-Forsch., 1964, 14, 1161.
351. A.F. HARMS, Geneeskundige Gids, 1950, 28, 90.
352. U.G. BIJLSMA, A.F. HARMS, A.B.H. FUNCKE, H.M.TERSTEEGE et W.Th. NAUTA, Arch. internation. Pharmacodyn., 1956, 106, 332.
353. A.F. HARMS et W.Th. NAUTA, J. med. pharm. Chem., 1960, 2, 57.
354. G. CHEN, C.R. ENSOR et J. G. CLARKE, Proc. Soc.exper. Biol. Méd., 1950,75,96.
355. Z.VOTAVA, J. METYSOVA et Z.HORAKOVA, Arch. exper. Pathol. Pharmakol., 1959, 236, 25.
356. A.V. TOLSTOOUHOV, Ionic Interpretation of Drug Action in chemotherapeutic Research, Chem. Publ., N.Y., 1955.
357. R. HIRT et R. BERCHTOLD, Arzneimittel-Forsch., 1952,2, 453.

358. H. TIMMERMAN, R.F. REKKER, A.F. HARMS et W. Th. NAUTA, *Arzneimittel-Forsch.*, 1970, 20, 1258.
359. R.F. REKKER, H. TIMMERMAN, A.F. HARMS et W.Th. NAUTA, *Arzneimittel-Forsch.*, 1971, 21, 688.
360. Bull. Conseil Ordre Pharm., Fichier perm. Specialites, 1971, N°134.
361. C.W.N. CUMPER, *J. chem. Soc.*, 1957, 3640.
362. L. TIGANIK, *Z. physik. Chem. B*, 1931, 13, 425.
363. P. WALDEN et O. WERNER, *Z. physik. chem. B*, 1929, 2, 10.
364. K.L. WOLF et H.G. TRIESCHMANN, *Z. physik. Chem. B*, 1931, 14, 346.
365. J.A. MOEDE et C. CURRAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 852.
366. S. COURVOISIER, R. DUCROT, J. FOURNEL et L. JULOU, *Arch. internation. Pharmacodyn.*, 1958, 115, 90.
367. J.R. BOISSIER, *Thérapie*, 1960, 15, 73.
368. B. GÖZSY et L. KATO, *Arch. internation. Pharmacodyn.*, 1960, 128, 75.
369. S. COURVOISIER, R. DUCROT, L. JULOU et O. LEAU, *Arch. internation. Pharmacodyn.*, 1962, 135, 364.
370. J.R. BOISSIER, C. DUMONT et J. FOREST, *J. Physiol.*, 1959, 51, 409.
371. A. GLASSER, *Farmaco, ed. prat.*, 1959, 14, 187.
372. A. MROZIKIEWICZ, *Poznan Towarz. Przyjaciol. Nauk, Wydzial. Lekar.-Prace Komisji Farm.*, 1965, 3, 135. (C.A., 63, 8905 g).
373. J.-L. PARROT, C. LABORDE et G. NICOT, *C.R. Soc. biol.*, 1961, 155, 2240.
374. J. SIGWALD, D. BOUTTIER et Cl. RAYMONDEAUD, *Presse Med.*, 1961, 69, 2187.
375. S. FOLLIN, J. AZOULAY, G. ARNULF, R. BEROUTI et J.-C. SEMPE, *Presse Med.*, 1962, 70, 1982.
376. B. DUPERRAT, *Comm. personnelle des Labor. Gnévrier.*
377. G. DASTUGUE et G. COSTERIZANT, *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 1953, 13, 32.
378. P. DECOURT, *Thérapie*, 1953, 8, 846.

379. P. DECOURT, Rev. Pathol. gen. comp., 1953, 53, 1580.
380. J. KOPERA et A.K. ARMITAGE, Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 392.
381. J.J. REUSE, C.R. Soc. biol., 1954, 148, 192.
382. H.F. ZIPF et R. ALSTAEDTER, Arzneimittel-Forsch., 1954, 4, 14.
383. D.M. MASHKOUSKII, S.S. LIBERMAN et A.I. POLEZHAEVA, Farmakol. i Toksikol., 1955, 18, 14 (C.A., 50, 8068 d).
384. R. KIDO, K. HIROSE, K. YAMAMOTO et K. HIRAOKA, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab., 1956, 6, 170 (C.A., 51, 4562 c).
385. R.W. RYALL, Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 339.
386. P.A. LAMBERT et L. REVOL, Presse Med., 1960, 68, 1509.
387. K. TAKI, Gifu Daigaku Igakubu Kiyo, 1961, 9, 699. (C.A., 57, 17327 h).
388. I. TAKAYANAGI, Arzneimittel-Forsch., 1964, 14, 694.
389. P.A.J. JANSSEN, C.J.E. NIEMEGEERS et K.H.L. SCHELLEKENS, Arzneimittel-Forsch., 1965, 15, 104.
390. P.A.J. JANSSEN; C.J.E. NIEMEGEERS et K.H.L. SCHELLEKENS, Arzneimittel-Forsch., 1965, 15, 1196.
391. L. AHTEE et H.I. VAPAATALO, Ann. Med. exp. biol. Fenn., 1968, 46, 340 (C.A., 70, 27429 d).
392. L. JULOU, R. DUCROT, J. FOURNEL, O. LEAU, M-C. BARDONE et J. MYON, C.R. Soc. biol., 1961, 155, 1029.
393. C.A. WINTER, J. Pharmacol., 1947, 90, 224.
394. P.B. MARSHALL, Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 270.
395. J. SIGWALD, M. HENNE, D. BOUTTIER, Cl. RAYMONDEAUD et A. QUETIN, Presse Med., 1956, 64, 2011.
396. L. LARUE et J-Y. GOSSELIN, Laval Med., 1958, 26, 43.
397. B. PARADIS, G. PLANTE, J. AUBUT et A. TARDIF, Laval Med., 1959, 28, 433.
398. C.W. GOWDEY, A.R. MACKAY et D. TORNEY, Arch. internation. Pharmacodyn., 1960, 123, 352.
399. S. COURVOISIER, R. DUCROT, J. FOURNEL et L. JULOU, C.R. Soc. biol., 1957, 151, 1378.
400. T. ODA, T. MURANO et S. YOSHIMOTO, Osaka City Med. J., 1961, 7, 33 (C.A., 56, 10868 h).

401. E.G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, *Acta physiol. pharmacol. Neerl.*, 1955, 4, 378.
402. D.R. LAURENCE et R.A. WEBSTER, *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 334.
403. Z. VOTAVA, O. BENESOVA et J. METYSOVA, *J. Physiol.*, 1958, 50, 563.
404. W. WIRTH, *Arzneimittel-Forsch.*, 1958, 8, 507.
405. B.I. LYUBIMOV et K.S. RAEVSKII, *Farmakol. i Toksikol.*, 1962, 25, 24 (C.A., 57, 14388 c).
406. P. VALLERY-RADOT, J. HAMBURGER et B.N. HALPERN, *Presse Med.*, 1947, 55, 661.
407. C. SCHOLTEN, *Med. Monatschr.*, 1953, 7, 552 (C.A., 47, 11541 c).
408. J.H. BURN, *Proc. Royal Soc. Med.*, 1954, 47, 617.
409. J.J. REUSE, IV Congress. intern. Terap., Roma, 1954.
410. P. THIEBLEMANT, J. ZEGHERS et Ch. PASQUIER, *Rev. fr. Et. clin. biol.*, 1964, 9, 545.
411. M.L. CHATTERJEE et S. CHATTERJEE, *Bull. Calcutta Sch. trop. Med.*, 1969, 17, 83 (C.A., 73, 118882 z).
412. N.L. SADRE, K.J. NAMAJI, B.K. JOSHI et N.W. TIWARI, *Indian med. gaz.*, 1969, 9, 77.
413. N.L. SADRE, K.J. NAMAJI, B.K. JOSHI et N.W. TIWARI, *Indian med. gaz.*, 1969, 9, 80.
414. RHÔNE-POULENC (Laboratoires), Comm. personnelle.
415. E.R. LOEW, R. MAC MILLAN et M.E. KAISER, *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1946, 86, 229.
416. W.A. BAIN, F.F. HELLIER et R.P. WARIN, *Lancet*, 1948, 255, 964.
417. N.K. DUTA, *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 246.
418. S.W. LANDAU et L.N. GAY, *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1948, 83, 330.
419. J.J. REUSE, *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 174.
420. N.K. DUTA, *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 197.
421. N.K. DUTA, *Brit. J. Pharmacol.*, 1949, 4, 281.
422. B. LORENZO-VELASQUEZ et P.D. GARCIA de JALON, *Arch. Inst. farmacol. exper. med.*, 1950, 2, 5.

423. M.A. KHAYYAL et H. WEIMAR, Congrès intern. Biochim., Paris, 1952.
424. H. WEIDMANN et P.V. PETERSEN, J. Pharmacol. exper. Therap., 1953, 108, 201.
425. H. ARNOLD, N. BROCK, E. KÜHAS et D. LORENZ, Arzneimittelforsch., 1954, 4, 189.
426. R. DUMITRIU, Dermatovenerol., 1969, 14, 441.
427. J.B. ROBITSCHER et S.E. PULVER, Amer. J. Psych., 1957, 114, 1113.
428. M. HENNE, S. KOGI et S. HENNE, Presse Med., 1960, 68, 1573.
429. G. ONUAGULUCHI et J.J. LEWIS, J. Pharm. Pharmacol., 1963, 15, 329.
430. R.P. WHITE et L.D. BAYAJY, Arch. internation. Pharmacodyn., 1960, 127, 260.
431. A. AHMED et P.B. MARSHALL, Brit. J. Pharmacol., 1962, 18, 247.
432. D. SADEGHI, Thérapie, 1967, 22, 191.
433. D. WELLENS et L. VAN COOLS, J. Physiol., 1967, 59, 529.
434. J. BORSY, I. LAZAR, Z. CSIZMADIA et L. TOLDY, Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1959, 15, 339.
435. L. TOLDY, L. VARGHA, I. TOTH et J. BORSY, Acta chim. Acad. Sci. Hung., 1959, 19, 273.
436. P.A.J. JANSSEN, C.J.E. NIEMEGEERS et K.H.L. SCHELLEKENS, Arzneimittelforsch., 1966, 16, 339.

TABLE

DES

MATIÈRES

1. Introduction	1
2. Les Phénothiazines-Substituées	3
2.1. Relations Structure-Activité	3
2.2. Les Composés étudiés	9
2.2.1. Origine et nomenclature	9
2.2.2. Préparation des bases	9
2.2.3. Vérification de la pureté des bases	11
2.2.3.1. Chromatographie	11
2.2.3.1.1. Appareillage et méthodologie	11
2.2.3.1.2. Révélateurs et solvants	12
2.2.3.1.3. Résultats expérimentaux	12
2.2.3.2. Electrophorèse	14
2.2.3.2.1. Appareillage et méthodologie	15
2.2.3.2.2. Résultats expérimentaux	15

2.2.3.2.3. Description d'une méthode permettant l'identification d'un sel en présence de la base correspondante	15
2.3. Etude diélectrique	17
2.3.1. Méthodologie et appareillage	17
2.3.2. Résultats expérimentaux	20
2.3.3. Construction vectorielle	27
2.3.3.1. Introduction	27
2.3.3.2. Principe du calcul	27
2.3.3.3. Moments incrémentiels	29
2.3.3.4. Etude de la conformation plane étalée décalée	30
2.3.3.4.1. Calcul de γ_1	31
2.3.3.4.2. Calcul de γ_2	33
2.3.3.4.2.1. Calcul de ϑ_1	34
2.3.3.4.2.2. Calcul de ω	36
2.3.3.4.2.3. Calcul de γ_2	37
2.3.3.4.3. Calcul de $N(10) \hat{O} C(2'')$	38
2.3.3.4.4. Calcul de γ_3	39
2.3.3.4.5. Etude du segment $C(3')-N'$	41
2.3.3.4.5.1. Calcul de ω_2	41
2.3.3.4.5.2. Calcul de γ_4	42
2.3.3.4.5.3. Calcul de χ_2	43
2.3.3.4.6. Cas d'une chaîne éthyl ou isopropyl-amine	43
2.3.3.4.7. Cas d'une chaîne isobutyl ou n-propyl-amine	44
2.3.3.4.7.1. Calcul de γ_5	45
2.3.3.4.7.2. Calcul de ϑ_3	46
2.3.3.4.7.3. Coordonnées rectangulaires de μ_o ...	47
2.3.3.5. Etude de l'influence de la plicature du noyau phénothiazine sur la conformation étalée décalée	47

2.3.3.5.1. Conformation étalée décalée H extra	49
2.3.3.5.1.1. Cas du noyau phénothiazine	49
2.3.3.5.1.2. Cas de la chaîne trialkylamine	49
2.3.3.5.2. Conformation étalée décalée H intra	50
2.3.3.6. Etude de la conformation plane repliée décalée	51
2.3.3.6.1. Calcul de γ'_2	51
2.3.3.6.2. Calcul de γ'_3	52
2.3.3.6.3. Calcul de δ'_1	53
2.3.3.6.4. Cas d'une chaîne éthyl ou isopropylami- ne	55
2.3.3.6.5. Calcul de γ'_5	57
2.3.3.6.6. Calcul de δ_3	58
2.3.3.6.7. Cas d'une chaîne n-propyl ou isobutyl- amine	59
2.3.3.6.7.1. Calcul de ω'_1	61
2.3.3.6.7.2. Calcul de γ'_6	61
2.3.3.6.7.3. Calcul de ϑ'_3	62
2.3.3.7. Etude d'une conformation plane repliée gauche	62
2.3.3.7.1. Cas d'une chaîne n-propyl ou isobutyl- amine	62
2.3.3.7.2. Cas d'une chaîne éthyl ou isopropyl- amine	65
2.3.3.7.3. Coordonnées rectangulaires de μ_o	65
2.3.3.8. Influence de la plicature du noyau phéno- thiazine sur la conformation repliée gauche.	65
3. Les Ethers du Diarylcarbinol	67
3.1. Relations structures activités	67
3.2. Composés étudiés	70
3.3. Résultats expérimentaux	70

4. Discussion	73
4.1. Fiabilité des calculs vectoriels	73
4.2. Analyse des conformations	74
4.2.1. Etude des phénothiazines-substituées	74
4.2.2. Etude des dérivés de la diphényldramine	82
4.2.3. Expression de μ_{exp}	83
4.2.4. Evaluation des x_i	83
5. Conclusion	87
6. Bibliographie	89

